

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1968

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Simonne HENRY

née le 19 Juillet 1937 à Montargis (Loiret)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

PROBLEME DES HYPOGLYCEMIES EN AERONAUTIQUE

Travail réalisé au Centre d'Enseignement
et de Recherches de Médecine Aéronautique

Président : M. D. BARGETON, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1968

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Simonne HENRY

née le 19 Juillet 1937 à Montargis (Loiret)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

PROBLEME DES HYPOGLYCEMIES EN AERONAUTIQUE

Travail réalisé au Centre d'Enseignement
et de Recherches de Médecine Aéronautique

Président : M. D. BARGETON, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.
 1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON
 2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	YOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

MM.

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
	Beaujon
	—
Cliniques chirurgicales	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Tenon
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
	Bicêtre
	Broussais
	Cochin
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	Saint-Antoine
	Saint-Antoine
	Bicêtre
	Broussais
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	Saint-Antoine
	Saint-Antoine

BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	BAUDELLOCQUE
	Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	THIEFFRY (S.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	ROUX (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	LEMAIRE (A.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	JUDET (R.)
— — (Necker)	ABOULKER (P.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	COUVELAIRE (R.)
Sémiologie médicale (A. Chantin)	LAPLANE (R.)
— — (Lariboisière)	DOMART (A.)
— — (Pitié)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Rothschild)	RAMBERT (P.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie . . .	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURBAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . . .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents
et à tous les miens

Au Docteur et à Madame Jacques BOIVIN

A mes amis

A mon Président de thèse

Monsieur le Professeur D. BARGETON

Professeur de Physiologie à la Faculté

de Médecine de Paris

qui m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.
En hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur J. FABRE

Professeur agrégé de l'Ecole de Médecine
et de Pharmacie de Caen

Professeur agrégé du Service de Santé des Armées

Au Médecin-Commandant M. PINGANNAUD

Assistant de Recherche du Service de Santé des Armées

qui m'ont donné les éléments de ce
travail et qui n'ont cessé de me gui-
der au cours de sa réalisation.

En témoignage de ma profonde recon-
naissance.

Au Médecin-Général Inspecteur RABOUTET

pour l'accueil qu'il m'a réservé au
C.E.R.M.A.

En témoignage de ma gratitude.

A mes maîtres dans les Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur SOULIE
Monsieur le Professeur FEVRE
Madame le Docteur BERTRAND-FONTAINE
Monsieur le Docteur KAPLAN
Monsieur le Professeur FLABEAU
Monsieur le Docteur HOUDART
Monsieur le Professeur MORIN
Monsieur le Professeur BONFILS
Monsieur le Professeur DEPARIS
Monsieur le Docteur MATHIVAT

Au Docteur LE BOZEC, de l'Hôpital de Mantes

A la mémoire de Jacques GOMY

A tous mes camarades de vol à voile

P L A N

INTRODUCTION

LA GLYCOREGULATION

Définition de la glycémie.

CONSTANCE de la GLYCEMIE

La DECHARGE GLYCEMIQUE L'utilisation cellulaire périphérique
La traversée hépatique : la glyco-
génèse.

La CHARGE GLYCEMIQUE : L'apport alimentaire.
La glycogénolyse.
La néoglycogénèse.

Les FACTEURS REGULATEURS de la GLYCEMIE
L'autorégulation physicochimique.
La régulation neuroendocrinienne.

L'EXPLORATION DYNAMIQUE de la GLYCOREGULATION

LES HYPOGLYCEMIES

Les MANIFESTATIONS CLINIQUES de l'HYPOGLYCEMIE

PHYSIOPATHOLOGIE des SIGNES CLINIQUES de l'HYPOGLYCEMIE

CLASSIFICATION des HYPOGLYCEMIES

Les HYPOGLYCEMIES FONCTIONNELLES

PROBLEME DES HYPOGLYCEMIES EN AERONAUTIQUE

Les DONNEES de la LITTERATURE.

HYPOGLYCEMIES dans l'ARMEE de l'AIR FRANCAISE

L'EXPERIMENTATION ANIMALE

L'EXPERIMENTATION HUMAINE

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

A la suite de tout incident ou accident aérien, une enquête minutieuse est aussitôt déclenchée.

Au terme de ces investigations, la cause est parfois évidente : défaillance matérielle, conditions météorologiques... Mais bien souvent on est amené à admettre l'évidence d'une défaillance humaine. Et si par défaillance humaine on peut parfois entendre erreur de jugement, indiscipline, insuffisance d'entraînement, que de fois ne doit-on pas conclure au terme vague de "malaise en vol" ?

C'est pourquoi les causes de ces malaises en vol doivent être parfaitement connues afin d'être en mesure d'en réduire le risque.

Ces causes sont nombreuses, bien souvent se surajoutent et nous ne pouvons les citer toutes. Rappelons seulement l'anoxie, la dépression, les accélérations, la fatigue.

Ces divers facteurs, et par là-même leurs méthodes de prévention, ont été longuement étudiés et ne sont pas mis en doute.

Mais il est une autre cause de malaise en vol qui fut évoquée en d'autres temps, puis oubliée faute de preuves biologiques et dont l'idée a été reprise ces dernières années : les hypoglycémies.

En effet, grâce à l'introduction de nouvelles méthodes d'exploration dynamique de la glycorégulation, sont apparues l'évidence et la relative fréquence des hypoglycémies de type fonctionnel. Ces hypoglycémies survenant paradoxalement en phase digestive, et particulièrement après consommation excessive de sucre, le problème se posait de savoir si, chez des sujets sains, une surcharge glucidique quotidiennement répétée pouvait à la longue entraîner une exagération des phénomènes de glycorégulation, avec apparition d'une phase hypoglycémique.

Une expérimentation animale fut donc réalisée ; puis, dans un deuxième temps, on procéda à une expérimentation humaine chez des élèves-pilotes d'une Base-Ecole.

Nous rapporterons ici cette double expérimentation, mais il nous faudra auparavant rappeler les mécanismes de la glycorégulation afin d'en entrevoir les déviations pouvant mener à une hypoglycémie.

LA GLYCOREGULATION

Par définition, la glycémie est le taux de glucose libre présent dans le sang total.

CONSTANCE DE LA GLYCEMIE

Chez le sujet normal, les valeurs de la glycémie se situent entre 0,70 g et 1,20 g/l. selon les techniques de dosage.

La glycémie subit cependant quelques variations au cours du nycthémère. Le taux le plus bas est observé le matin à jeun ; il s'élèvera dans les périodes postprandiales où, pendant un temps très court, on pourra noter des taux atteignant 1,50 g/l.

Cette restriction apportée, la glycémie apparait comme l'un des facteurs les plus constants du milieu intérieur.

Or, si l'on considère que d'une part les tissus prélèvent quotidiennement dans le courant sanguin au moins 300 g. de glucose, aliment préférentiel de la cellule, que d'autre part le glucose immédiatement disponible se limite à environ 20 g. (le liquide extra-cellulaire étant évalué à 20 l. environ et la glycémie à 1 g/l), un fait s'impose d'emblée : il doit exister de puissants mécanismes permettant le renouvellement incessant du glucose sanguin en fonction des besoins de l'organisme. Ces mécanismes, extrêmement précis, ajustent l'offre à la demande en glucose de telle sorte que la glycémie reste constante.

Mais, avant d'envisager ces systèmes glycorégulateurs, nous allons étudier tout d'abord les phénomènes de la décharge glycémique, entendant par là l'ensemble des processus extrayant en permanence le glucose du courant sanguin, et les phénomènes de la charge glycémique, assurant le renouvellement du glucose sanguin.

LA DECHARGE GLYCEMIQUE

Quel est le devenir du glucose sanguin ?

Deux voies essentielles s'ouvrent à lui :

- l'utilisation cellulaire périphérique
- le stockage hépatique.

La filtration glomérulaire rénale est une voie accessoire, n'intervenant pas dans les conditions physiologiques.

I - L'UTILISATION CELLULAIRE PERIPHERIQUE

Le glucose constitue un matériel nutritif privilégié pour la quasi totalité des cellules vivantes ; il est par ailleurs l'aliment unique de la cellule cérébrale ; une baisse de la glycémie peut donc entraîner un trouble au niveau du système nerveux central.

Parvenu au stade de l'absorption cellulaire, le sort du glucose sanguin n'est pas univoque : il peut certes être brûlé immédiatement selon les besoins de l'organisme, mais il peut également être mis en attente sous forme de glycogène musculaire. Il peut enfin être transformé en graisse et cette forme de réserve est illimitée.

Telles sont les diverses possibilités offertes au glucose après sa pénétration au sein de la cellule ; leur ensemble est désigné sous le terme général d' "utilisation cellulaire périphérique du glucose".

Il apparaît évident que cette utilisation s'accroît en fonction des besoins de l'organisme ; ainsi, lors du travail musculaire, la quantité de glucose brûlé augmente. Cette notion est traduite par la légère différence entre glycémie artérielle et glycémie veineuse qui est de l'ordre de quelques mg. par l. Le retentissement du travail musculaire sur la glycémie est d'ailleurs modéré comme l'ont montré les travaux de G. ROUGIER et J.P. BABIN ; les répercussions n'en deviennent sensibles qu'au cours d'exercices prolongés et relativement épuisants et là encore, la chute de la glycémie n'atteint pas des valeurs extrêmes.

Mais réciproquement, il est également admis que l'assimilation glucidique augmente parallèlement à la glycémie artérielle. Cette assimilation glucidique n'est cependant pas illimitée et Wierzbowski a montré que l'utilisation métabolique du glucose se fixe à un niveau constant à partir d'une certaine surcharge glycémique.

Ainsi, il semble exister un parallélisme glycémie-utilisation périphérique glucidique jusqu'à un plafond défini par les facteurs conditionnant la disponibilité métabolique de la cellule (membrane cellulaire, facteurs enzymatiques...).

II - LE STOCKAGE HEPATIQUE

Le foie est placé en dérivation sur la voie de l'absorption digestive ; de par cette situation anatomique, on peut prévoir que le foie va jouer un rôle majeur de stockage pendant les périodes d'abondance, c'est-à-dire lors des phases d'hyperglycémie postprandiale où le glucose est emmagasiné sous forme de glycogène ou de lipides.

Structure du Glycogène

On connaît maintenant la structure exacte du glycogène.

Il est constitué essentiellement de molécules de glucose, reliées entre elles par des liaisons 1-4, sur lesquelles viennent se greffer tous les 4 à 10 glucoses de nouvelles chaînes par des liaisons 1-6. Ces chaînes subissent à leur tour de nouveaux branchements "ce qui réalise finalement à la manière d'un corail, une molécule géante multiramifiée". (Lestrade).

Le poids moléculaire de ce polysaccharide est élevé ; il peut varier de 1 à 100 millions et il serait plus exact de parler "des glycogènes" plutôt que "du glycogène".

La Glycogénèse

Mais comment s'effectue cette synthèse du glycogène à partir du glucose, et tout d'abord pourquoi le foie est-il obligé de réaliser cette forme de réserve du glucose au lieu de l'entreposer directement en le gardant intact ?

En fait, l'organisme respecte ainsi les lois de l'osmolarité, selon lesquelles tout ce qui se trouve dans les cellules ou le milieu extracellulaire a toujours une concentration de 300 milliosmoles par litre. La persistance du glucose de réserve sous sa forme libre impliquerait la présence d'énormes vacuoles protoplasmiques, impossibles à concevoir au sein de la cellule. Puisque seul compte le nombre de particules présentes, l'organisme a résolu le problème en polymérisant des milliers de molécules de glucose.

Le glycogène hépatique peut d'ailleurs être synthétisé à partir de substances glucidiques autres que le glucose. C'est ainsi que le fructose, le galactose, après avoir subi une phosphorylation sous l'action de kinases spécifiques et avoir été transformés ultérieurement en glucose-phosphates, vont pouvoir pénétrer dans la voie de la glycogénèse, dont nous allons rappeler les divers stades.

La première étape de la glycogénèse est la phosphorylation du glucose libre en glucose-6-phosphate, en présence de l'hexokinase et d'A.T.P.

Puis le glucose-6-phosphate s'isomérisé en glucose-1-phosphate, grâce à une phosphoglucomutase.

Ce glucose-1-phosphate se transforme à son tour en U.D.P. glucose sous l'intervention d'une U.D.P. glycopyrophosphorylase.

C'est alors que les molécules d'U.D.P. glucose se combinent en présence de glycogénosynthétase et d'A.T.P., libérant l'U.D.P. et se trouvant ainsi unies entre elles par des liaisons 1-4. Enfin, sur ces chaînes linéaires viendront se greffer en 1-6 d'autres chaînes, tous les 4 à 10 maillons, grâce à un enzyme branchant.

Telles sont les phases de la synthèse du glycogène hépatique, forme d'attente sous laquelle le glucose est prêt à être redéversé dans le courant sanguin. Mais nous verrons plus loin que cette forme de réserve est limitée et ne peut subvenir aux besoins de l'organisme que pendant un temps relativement court.

III - LA FILTRATION GLOMERULAIRE RENALE, bien qu'étant un facteur permanent de la décharge glycémique, ne se manifeste pas dans les conditions normales.

Le glucose, en effet, est filtré passivement au travers du glomérule rénal, mais est entièrement réabsorbé au niveau du tubule proximal tant que la glycémie reste inférieure à 1,80 g. La glycosurie n'apparaîtra qu'à partir de ce seuil rénal du glucose. Lorsque le taux maximum de réabsorption du glucose (Tm G.) est atteint, l'élimination urinaire du glucose joue un rôle de plus en plus appréciable dans la régulation glycémique.

Notons qu'une glycosurie peut également survenir lors d'une anomalie tubulaire, observée au cours d'un diabète rénal.

Dans les conditions physiologiques, on peut donc considérer comme négligeable le rôle de la filtration glomérulaire en tant que facteur de la décharge glycémique. "Ce passage du glucose dans le tube urinifère, apparemment inutile dans les conditions normales, permet d'attribuer au rein le rôle d'une soupape de sûreté, jouant lorsque la glycémie augmente exagérément : la voie urinaire évacue alors le glucose non réabsorbé, tendant, par cette fuite, à rétablir le taux normal de la glycémie". (Macabies).

LA CHARGE GLYCEMIQUE

En face de ces systèmes puisant le glucose dans le courant sanguin et tendant à faire chuter la glycémie, se situe un autre groupe de mécanismes assurant la charge glycémique.

Parmi ceux-ci, nous ne ferons que citer la réabsorption tubulaire du glucose qui se limite habituellement à reprendre intégralement le glucose filtré au niveau du glomérule rénal, puisque la filtration glomérulaire est, dans les conditions physiologiques, exactement équilibrée par la réabsorption tubulaire.

Par contre, nous allons rappeler le rôle majeur de l'absorption intestinale et de la fonction glycogénique du foie dans la recharge en glucose de l'organisme. Celle-ci est en effet assurée de façon discontinue par la première et en permanence par la seconde.

I - L'ABSORPTION INTESTINALE

Une alimentation équilibrée apporte quotidiennement à l'organisme environ 400 g. d'hydrates de carbone, sous diverses formes.

L'hyperglycémie postprandiale reflète l'inondation des espaces extracellulaires en glucose, secondaire à l'absorption intestinale des glucides.

On observe dès lors une forte ascension de la glycémie proportionnelle à l'absorption intestinale glucidique.

Cependant, cette glycémie se situe normalement au-dessous du seuil rénal du glucose, car la reprise du glucose s'exerce immédiatement à deux niveaux :

- utilisation cellulaire périphérique d'une part,
- et surtout mise en réserve dans le foie sous forme de glycogène

Cette phase d'hyperglycémie postprandiale est assez souvent suivie d'une hypoglycémie réactionnelle qui nous intéresse tout particulièrement ici et sur les mécanismes de laquelle nous reviendrons. Remarquons cependant dès à présent que l'intensité de l'à-coup hyperglycémique et par là-même l'amplitude de l'onde hypoglycémique secondaire vont dépendre non seulement de l'apport glucidique quantitatif mais aussi qualitatif : plus les glucides seront rapidement assimilables, plus l'inondation en glucose sera importante.

II - ROLE DU FOIE DANS LA CHARGE GLYCEMIQUE

Alors que tous les tissus bénéficient de l'utilisation du glucose, le foie est le seul organe détenant le pouvoir d'en délivrer à l'organisme.

Ainsi apparaît la dualité du rôle du foie dans le métabolisme glucidique : capable de faire face à une hyperglycémie en stockant le glucose sous forme de glycogène, il peut tout aussi bien lutter contre une hypoglycémie en libérant du glucose à partir du glycogène emmagasiné ou même synthétisé à l'aide de substances non glucidiques par la voie de la néoglycogénèse.

Claude Bernard, par des expériences célèbres, mit en évidence cette fonction glycogénique du foie. Constatant que lors de la période digestive le sang porte apparaissait plus riche en sucre que le sang sus-hépatique et que le phénomène inverse se produisait lors du jeûne, il entrevit la possibilité d'une mise en réserve et d'une redistribution du glucose par le foie (1848).

Cette hypothèse devait se trouver étayée en 1855 par son expérience dite du "foie lavé", où il montrait que le glucose était régénéré à partir de la "substance glycogène" qu'il devait isoler deux ans plus tard.

La Glycogénolyse hépatique

La libération du glucose à partir du glycogène s'effectue essentiellement sous l'action de phénomènes enzymatiques et Claude Bernard avait déjà mis ce mécanisme en évidence. En réalisant l'expérience du foie lavé, il avait remarqué que la formation de sucre ne se faisait plus après chauffage à 100° du foie isolé ; il mit donc l'action glycogénolytique sur le compte d'un ferment qu'il appela "diastase".

L'étude de la glycogénolyse in vitro et in vivo fut poursuivie par de très nombreux auteurs et les résultats, assez disparates, parfois même contradictoires, ont révélé l'existence de systèmes accélérateurs ou inhibiteurs de la glycogénolyse. Ces facteurs doivent jouer un rôle fondamental dans l'ensemble du système permettant à l'organisme de faire face aux exigences du moment.

Ainsi, la diastase hépatique de Claude Bernard hydrolyse le glycogène en glucose, avec peut-être des étapes intermédiaires de di ou de trisaccharides.

Mais il existe dans le foie une autre voie de dégradation du glycogène, nécessitant la présence d'une phosphorylase. Les deux premières étapes de cette glycogénolyse sont analogues à celles qui se déroulent au niveau du muscle :

Glycogène -----> Glucose-1-phosphate
Glucose-1-phosphate -----> Glucose-6-phosphate.

Mais ici les destinées de la glycogénolyse hépatique et musculaire divergent. Le tissu hépatique est en effet le seul à posséder une glucose-6-phosphatase, libérant ainsi du glucose immédiatement utilisable, alors que dans le muscle, la dégradation du glycogène s'engage

vers une voie menant directement à l'acide lactique et non au glucose.

Cette dégradation est pratiquement permanente : à tout moment la cellule réclame du glucose. Le glycogène a donc un caractère extrêmement labile, pouvant entraîner des variations non négligeables du volume du foie. Quelques heures après l'absorption d'un repas riche en hydrates de carbone, le taux de glycogène hépatique passe par un maximum en même temps que le volume du foie. Au contraire, dans la période postabsorptive, c'est-à-dire environ 12 à 14 heures après la prise d'un repas, le taux du glycogène hépatique régresse.

On peut donc dire qu'il existe un cycle nycthéral du glycogène hépatique.

Celui-ci est toujours prêt à faire face aux exigences glucidiques de l'organisme. Mais en fait, cette réserve en glucose n'est pas intarissable, car dans les meilleures conditions, le foie contient tout au plus 100 g. de glycogène, correspondant à une réserve énergétique de 400 calories seulement ; même s'il était entièrement utilisé, il ne pourrait constituer une source d'énergie que pendant 13 heures environ. Ceci est peu, comparativement aux réserves lipidiques qui permettraient de soutenir un jeûne d'un mois.

Le glycogène hépatique n'est donc pas inépuisable, loin de là, et devra être rapidement reconstitué parallèlement à son utilisation. Cette recharge en glycogène se trouve réalisée d'une part, comme nous l'avons vu, par un prélèvement sur l'apport alimentaire glucidique ; d'autre part le glucose ne constitue pas la source unique du glycogène hépatique. Certains éléments non glucidiques peuvent en effet participer à cette synthèse du glycogène à laquelle on a donné le nom de néoglycogénèse.

La néoglycogénèse

Il est évident que cette synthèse va s'effectuer à partir de substances qui, à un stade de leur métabolisme, présentent un carrefour avec le métabolisme glucidique.

L'existence de la néoglycogénèse à partir des protides est connue depuis longtemps, puisque Claude Bernard avait déjà remarqué que le foie d'un chien nourri exclusivement en viande, est riche en glycogène. Plus tard, en 1907, Pflüger avait fait la même constatation en utilisant de la chair de morue fraîche, pratiquement dépourvue de glucides.

Enfin, le passage des protéines au glucose a été démontré par des expériences qui consistèrent à nourrir des animaux dépancréatisés exclusivement avec des protéines : la quantité de glucose éliminée dans les urines est alors telle qu'elle ne peut être attribuée à l'utilisation du glycogène ni à celle des graisses. Ces connaissances ont d'ailleurs été confirmées par des études isotopiques.

Il est donc bien admis maintenant que le glycogène peut se former à partir de certains acides aminés, constituant des protéines naturelles, dits acides aminés glycoformateurs. Ces acides aminés glycoformateurs apparaissent précisément au cours de la digestion des viandes.

La valeur glycogénétique des protéines varie suivant leur teneur en acides aminés glycoformateurs. On admet cependant qu'à 100 g de protéines correspondent en moyenne 58 g de glucose.

En ce qui concerne le rôle glycoformateur des lipides, il n'est pas encore prouvé. S'il est certain que le glycérol peut fournir des composés glucidiques, ceci n'a pas été démontré pour les acides gras. On a cependant pu montrer, à l'aide de produits marqués, que si ceux-ci ne se transforment pas directement en glucose, ils servent néanmoins de source de carbone pour la constitution de glucose néoformé en leur présence.

De plus, les acides gras ont un rôle d'épargne vis-à-vis du glucose et en période de jeûne, leur utilisation contribue au maintien de la glycémie à un niveau constant.

Il existe encore d'autres sources de glycogène. Ainsi, le foie utilise des composés intermédiaires du métabolisme glucidique ; en particulier, il est capable de récupérer l'acide lactique, produit de dégradation du glycogène musculaire, parvenu jusqu'à lui par voie sanguine, pour le synthétiser à nouveau en glycogène. Après une nouvelle dégradation en glucose, il pourra ainsi être réutilisé par le muscle, bouclant ainsi un cycle, appelé cycle de Cori.

Tous ces mécanismes, dont l'ensemble constitue la néoglycogénèse, augmentent donc les possibilités de livraison du glucose par le foie à l'organisme et accroissent ses moyens de défense contre une tendance à une chute de la glycémie. Pendant le jeûne, la néoglycogénèse est considérablement augmentée, le glucose quittant le foie est sans cesse remplacé et les réserves en glycogène restent longtemps inaltérées, permettant à l'organisme de soutenir un jeûne prolongé.

Il est d'ailleurs remarquable que les réserves en glycogène hépatique, si elles sont moins abondantes lorsque le régime antérieur a été riche en graisse, sont aussi moins labiles que si le régime avait été riche en sucre.

LES FACTEURS DE LA REGULATION GLYCEMIQUE

Nous connaissons la remarquable constance de la glycémie, mis à part quelques variations physiologiques, en période postprandiale notamment, et nous avons vu, face à face, les mécanismes de la charge et de la décharge glycémiques. Devant la fluctuation incessante de ces deux mouvements opposés apparait la nécessité de l'intervention de puissants systèmes régulateurs permettant le maintien de la glycémie.

Nous allons donc décrire les grands processus de la glycorégulation, centrés essentiellement autour du foie, dont on a pu dire qu'il est le pivot du métabolisme glucidique.

I - L'AUTOREGULATION PHYSICOCHIMIQUE.

A la base du complexe régulateur se situe un système fondamental, obéissant aux lois générales de la cinétique chimique et plus particulièrement à la loi du Gulberg et Waage.

Or, la majorité des réactions biochimiques concernant la genèse du glucose sont réversibles. Il semble bien que la loi d'action de masse leur soit applicable.

Ce mécanisme d'autorégulation chimique interviendrait dans des conditions basales, donc en dehors de tout à-coup du métabolisme glucidique. Pour vérifier cette hypothèse, il faudrait imaginer un animal dépourvu de tout système neuroendocrinien. Une bonne approche de cette expérimentation idéale est donnée par l'animal de Houssay : bien que privé de pancréas et d'hypophyse, cet animal conserve une glycémie pratiquement normale lorsqu'il est maintenu, bien entendu, dans des conditions d'existence basales.

Dans le cadre de cette autorégulation physicochimique intervient un autre facteur non négligeable : le "stockage lacunaire" des anciens auteurs. Le glucose sanguin est en équilibre osmotique avec le glucose des liquides interstitiels. Or cette espace lacunaire occupe un volume de 15 l. environ et permettra au glucose d'y diffuser largement lorsque l'organisme subira une inondation glucidique et que les possibilités de la glycopéxie hépatique seront momentanément dépassées.

II - LE ROLE DU FOIE DANS LE METABOLISME GLUCIDIQUE

Le foie est tout aussi apte à assurer la recharge glycémique dans l'intervalle des repas qu'à entreposer le glucose excédentaire en période postprandiale.

Glycogénolyse et glycogénoformation impliquent le contrôle d'un système régulateur neuroendocrinien, mais il semble bien que le foie soit capable d'assurer sa production de glucose indépendamment de toute influence hormonale.

Ce fait est apparu à l'issue d'une série d'expériences réalisées par Soskin. Cet auteur a montré que l'administration d'insuline à un chien dépancréaté recevant une perfusion continue d'insuline se traduisait chez celui-ci par une courbe d'hyperglycémie analogue à celle que l'on observe chez des animaux normaux. Par contre, une surcharge glucidique chez un chien hépatectomisé, maintenu sous perfusion continue de glucose, révélait une courbe anormalement élevée et prolongée, de type diabétique.

On est donc en droit de conclure à la suite de ces expériences que le foie peut ajuster spontanément sa production de glucose au niveau de la glycémie.

Par ailleurs le foie est le pourvoyeur unique en glucose de l'organisme. C'est ce que démontre l'expérience de l'hépatectomie totale chez l'animal, réalisée par Mann et Magath en 1924 : chez l'animal hépatectomisé, la glycémie baisse lentement mais progressivement durant la première heure. Les heures suivantes, la chute est plus rapide et après 4 à 5 heures on observe des crises convulsives en rapport avec une chute de la glycémie à environ 0,40 g/l. La mort survient 6 heures après l'hépatectomie.

Ce rôle privilégié du foie est dû à la concentration élevée de la cellule hépatique en glucose-6-phosphatase, cet enzyme qui a la propriété de libérer le glucose à partir du glucose-6-phosphate, alors que la cellule musculaire en est dépourvue et ne peut utiliser son glycogène qu'in situ.

III - LA REGULATION NEUROENDOCRINIENNE DE LA GLYCEMIE

Si l'autorégulation physicochimique de la glycémie ne peut être mise en doute, elle n'en constitue pas moins un système relativement lent et dépourvu de souplesse, valable uniquement dans des conditions basales.

Dans la réalité, l'homéostasie glucidique est tributaire de l'équilibre entre deux mécanismes hormonaux antagonistes, extrêmement sensibles à toutes les sollicitations hyper ou hypoglucidiques, exogènes aussi bien qu'endogènes :

- un facteur hypoglycémiant simple, "monobloc" (Bricaire) : l'insulinosecrétion,
- un complexe hyperglycémiant, à effecteurs endocriniens multiples.

Cette régulation endocrinienne est elle-même sous la dépendance d'un centre régulateur hypothalamo-hypophysaire.

A - LE FACTEUR HYPOGLYCEMIANT

Le pancréas constitue, par sa fonction endocrine, la clef de voûte de la glycorégulation.

La sécrétion hormonale s'effectue à partir des flots de Langerhans. Ceux-ci sont plus nombreux dans la queue du pancréas et plus encore à l'union de la queue et du corps, lieu habituel des tumeurs. Ils représentent une portion infime de l'organe, et Loubatières a pu écrire qu' "un gramme d'flots de Langerhans réglait la glycémie".

Il existe histologiquement deux types de cellules : les cellules α , responsables de la sécrétion du glucagon, hormone hyperglycémiant, et les cellules β , lieu d'élaboration de l'insuline.

L'Insuline -

Les expériences montrant le rôle du pancréas dans la régulation de la glycémie sont multiples et nous ne pouvons les rapporter ici.

Citons seulement les expériences de pancréatectomie totale, réalisées simultanément par von Mehring et Minkowski et par Hedon (1890) qui déclenchait la tétralogie clinique classique du diabète maigre : glycosurie, polydypsie, polyurie, polyphagie. Parallèlement on observait une hyperglycémie élevée. Ce diabète était rapidement mortel.

Rappelons également les expériences de destruction du pancréas exocrine par intoxication alloxanique, entraînant la dégénérescence des cellules β des flots de Langerhans et un diabète s'aggravant progressivement. Le rôle de l'élaboration d'un principe hypoglycémiant était ainsi démontré. Ce facteur, appelé insuline dès 1909, fut isolé en 1922 par Banting et Best.

Dans le plasma, l'insuline est présente sous deux formes : une forme libre dont le temps de demi-vie est court (30 minutes) et une forme liée à une albumine, moins active que la première.

Elle peut être dosée selon deux méthodes : une méthode radio-immunologique, la plus récente, mise au point par Berson et Yalow, dosant l'insuline vraie ; des méthodes biologiques, moins fidèles, mesurant l'activité insulinique du plasma.

Mécanismes d'action de l'insuline -

Les mécanismes selon lesquels cette hormone entraîne la chute du glucose sanguin sont encore bien mal élucidés.

Selon l'état des connaissances actuelles, il semble qu'elle agisse à plusieurs niveaux :

- l'insuline activerait le catabolisme glucidique, cette action s'exerçant sur des séquences de la chaîne catabolique du glucose, variables selon les auteurs.
- l'insuline réduirait les phénomènes de la charge glycémique en diminuant le débit glucosé hépatique. Ceci a été prouvé par l'injection de glucose isotopique qui, dans des conditions normales, accuse au bout d'un certain temps une décroissance de son activité spécifique, due à sa dilution par le glucose fourni par le foie. Sous l'action de l'insuline, certains auteurs ont constaté que cette activité spécifique reste constante pendant quelque temps, montrant ainsi que la glycogénolyse a cessé et qu'aucun glucose ne vient plus diluer le glucose marqué (Searle, Chaikoff et Weinhouse).

En fait, ces résultats sont controversés et il semble bien que l'action hépatique de l'insuline "soit quantitativement minime par rapport à l'action de l'hormone sur les tissus adipeux et musculaire". (Lubetzk).

Il apparaît donc que le mécanisme essentiel de l'activité hypoglycémisante de l'insuline dépend principalement de l'augmentation de la décharge glycémique et ceci par une double action :

- l'insuline permettrait une utilisation accrue du glucose en intervenant sur une réaction enzymatique précise. On sait en effet que l'hexokinase est nécessaire à la formation du glucose-6-phosphate, étape indispensable au métabolisme du glucose. Or, Cori a mis en évidence l'inhibition de l'activité hexokinase des tissus par l'hormone somatotrope hypophysaire. L'insuline lèverait cette inhibition, intervenant ainsi directement sur la vitesse de la glycogénofornation.
- l'insuline, en facilitant la pénétration cellulaire du glucose, en favoriserait l'utilisation. Il s'agirait d'un transfert actif, c'est-à-dire pouvant s'exercer contre un gradient de pression. En l'absence d'insuline l'hyperglycémie peut jouer un rôle compensateur et forcer le barrage de la membrane cellulaire.
- Mais l'action de l'insuline ne se limite pas strictement au domaine des sucres ; elle favorise la synthèse des acides gras lors d'une alimentation riche en glucides et interviendrait dans la synthèse protéique. En son absence, lipides et protides se convertissent anarchiquement en glucides, amenant l'épuisement de l'organisme.

Il semble donc que l'insuline intervienne dans l'ensemble des processus d'interconversion métabolique.

Pour résumer les effets de l'insuline, disons que ses principes d'action sont multiples puisqu'elle règle la sortie du glucose du foie et sa pénétration dans la cellule ; qu'elle peut en accélérer la vitesse d'utilisation, ou au contraire favoriser son stockage sous forme de glycogène ou de graisse. Disons enfin que son action s'exerce aussi dans les processus d'interconversion des divers métabolites.

Mais, quel que soit le niveau où elle s'exerce, la résultante de son action est toujours un abaissement de la glycémie.

Régulation de l'insulinosecrétion -

L'insulinosecrétion est autonome ; elle est réglée directement par le niveau de la glycémie. Grafe et Meythaler sont les premiers à l'avoir pensé, puis Delezenne, Gayet et Guillaumie (1927-1928), utilisant la technique du "pancréas greffé au cou", l'ont confirmé. Ainsi, ces auteurs, avec Houssay et ses collaborateurs, conclurent que le glucose est l'excitant direct et spécifique de l'insulinosecrétion et l'on a pu dire que "la glycémie règle la glycémie".

Cependant ces expériences n'excluaient pas totalement l'influence du système nerveux sur la sécrétion d'insuline. Une technique expérimentale, mise au point par Zunz et Labarre (1927-1929) devait d'ailleurs permettre d'objectiver la participation des structures nerveuses à cette régulation. Il fut d'abord montré que la stimulation du pneumogastrique d'un animal donneur provoque chez un animal receveur une hypoglycémie. Celle-ci fut interprétée comme relevant d'une sécrétion accrue d'insuline.

Compliquant leur dispositif expérimental, les auteurs purent ensuite examiner les effets des variations de la glycémie au niveau des centres nerveux supérieurs. Selon Labarre, la preuve a pu être apportée que du sang hyperglycémique perfusant les centres nerveux déclenchait, par action centrale, une sécrétion d'insuline, rétablissant ainsi le taux sanguin du glucose. En réalité, ces expériences ont été très discutées et des tentatives de localisation des centres nerveux susceptibles de modifier l'insulinosecrétion ou sensibles aux variations glycémiques n'ont pas abouti à des conclusions véritablement satisfaisantes.

Il reste cependant que si la teneur en glucose du sang constitue le régulateur de fond de l'insulinosecrétion, on admet que dans les conditions de déséquilibre glycémique temporaire le système nerveux peut intervenir. Dans le cadre de notre étude, où l'organisme est soumis à de multiples stress, l'éventualité de ces mécanismes nerveux susceptibles d'exagérer la sécrétion endocrine du pancréas est donc à retenir plus particulièrement.

B - LE COMPLEXE HYPERGLYCEMIANT

Le système hyperglycémiant met en jeu plusieurs hormones :

- Le Glucagon est la deuxième hormone d'origine pancréatique. Il est sécrété à partir des cellules α des îlots de Langerhans.

Son action la plus clairement démontrée est une hyperglycémie due à une exagération de la glycogénolyse hépatique ; c'est pourquoi il est aussi appelé "hyperglycemic glycolytic factor" (H.G.F.). On lui a attribué de nombreuses autres propriétés et l'importance suspectée de cette hormone fait que de multiples travaux expérimentaux lui sont encore consacrés.

- Les hormones hypophysaires hyperglycémiantes

L'hypophyse intervient activement dans le métabolisme glucidique par son lobe antérieur et ceci, non seulement par l'intermédiaire des diverses glandes contrôlées par les stimulines qu'elle élabore, mais aussi directement par l'hormone somatotrope.

On savait, depuis les travaux de Houssay, que cette hormone avait un effet diabétogène. On pense actuellement que son action, antagoniste de celle de l'insuline, s'exercerait au niveau d'une inhibition de l'hexokinase, enzyme indispensable à l'utilisation des glucides.

La S.T.H. active d'autre part la lipolyse et le phénomène n'est pas négligeable dans le maintien de l'homéostasie glucidique, car l'utilisation des acides gras lors du jeûne épargne celle du glucose ; ainsi économisé et maintenu à un taux suffisant, celui-ci peut continuer à assumer ses fonctions là où il est indispensable, notamment au niveau des cellules nerveuses. C'est ainsi que pendant le jeûne ou l'exercice musculaire on observe une élévation franche du taux plasmatique de S.T.H.

- L'Adrénaline

L'Adrénaline est une hormone hyperglycémiante d'urgence. Cette hormone médullosurrénalienne intervient en effet comme un moyen de "lutte rapide" contre l'hypoglycémie en déclenchant une glycogénolyse intense, par activation de la phosphorylase.

Son pouvoir s'exerce donc dans les limites du potentiel-glycogène du foie.

- Les autres facteurs endocriniens

La corticosurrénale prend aussi part à la glycorégulation, dans des situations telles que le jeûne ou l'exercice musculaire par les glucocorticoïdes qui ont un rôle favorisant sur la néoglycogenèse.

Citons enfin la participation secondaire des hormones thyroïdiennes dont le rôle hyperglycémiant pourrait être attribué à leur action sur la vitesse d'absorption du glucose par la muqueuse intestinale.

De la complexité de ce système hyperglycémiant, s'opposant à la simplicité du mécanisme hypoglycémiant, il ressort que l'organisme est "particulièrement bien armé contre l'hypoglycémie".

C - LA REGULATION NERVEUSE DE LA GLYCEMIE

Déjà entrevu à propos de l'insulinosecrétion et du déclenchement de la décharge adrénalinique, le rôle du système nerveux dans la glycorégulation doit non seulement être considéré au niveau des formations bulbo-médullaires mais aussi au niveau du diencéphale, lieu des principaux centres régulateurs de la vie végétative.

Il existe des variations nycthémerales de la glycémie, de faible amplitude. Ces variations peuvent s'accentuer, traduisant une exagération de la mise en jeu du système diencéphalo-hypophysaire.

Par ailleurs, des recherches sur les centres de l'appétit ont montré que l'on peut, par stimulation de certains points de la région hypothalamique, modifier les "appétits spécifiques", en particulier la prise spontanée préférentielle des glucides. Ces zones sont sensibles au taux sanguin d'insuline et de glucagon exogènes ; ceci concorde avec le fait que l'injection d'une faible dose d'insuline stimule efficacement l'appétit.

Bien qu'encore mal précisée, la fonction glycorégulatrice diencéphalo-hypophysaire montre l'importance du rôle du système nerveux central dans la régulation du métabolisme des glucides.

Nous avons maintenant retracé les grandes lignes du métabolisme des glucides. Nous avons vu quels étaient l'origine et le devenir du glucose sanguin et nous avons envisagé l'ensemble des mécanismes neuroendocriniens permettant la remarquable constance de la glycémie. Nous avons entrevu le rôle du foie qui exerce une véritable "action bancaire", distribuant le glucose en fonction des besoins de l'organisme, l'épargnant en période d'abondance. Lestrade a pu dire du foie "qu'il tient vis-à-vis de la glycémie le rôle du coeur dans le maintien de la tension artérielle".

Or la glycémie subit cependant parfois des fluctuations pouvant revêtir un caractère pathologique. Les méthodes d'exploration modernes de la glycorégulation, en saisissant son aspect dynamique, permettent bien souvent de déceler le mécanisme défaillant en cause.

L'EXPLORATION DYNAMIQUE DE LA GLYCOREGULATION

I - LES EPREUVES DE TOLERANCE AU GLUCOSE

Ces épreuves "interrogent le potentiel réactionnel du pancréas endocrine en provoquant une onde insulinosecrétoire dont elles entendent préciser l'amplitude et les modalités" (M. SENDRAIL).

Elles utilisent soit la voie orale, soit la voie veineuse, la signification de ces deux techniques différant sensiblement.

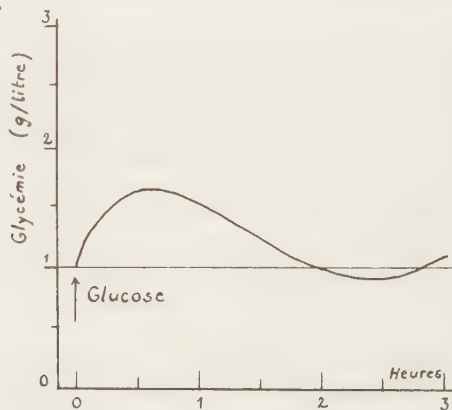
A - L'EPREUVE D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR VOIE ORALE

Cette épreuve bénéficie de plus d'un demi-siècle de recherches puisque c'est en 1908 que le Pr Baudoin avait proposé d'étudier les variations de la glycémie à la suite d'une absorption de glucose par voie buccale. Tout d'abord utilisée comme épreuve d'exploration fonctionnelle hépatique, elle servit ensuite à l'étude de l'absorption digestive au cours de certaines affections intestinales pour tomber ensuite dans l'oubli. Puis, brusquement redécouverte par les Etats-Unis, elle nous est revenue après la guerre en tant qu'épreuve d'exploration du pancréas endocrine.

L'épreuve est réalisée chez le sujet à jeun, soumis préalablement à un régime stable pendant trois jours, sans restriction ni surcharge.

Habituellement le sujet ingère 50 g de glucose dissous dans 200 ml d'eau.

La glycémie est mesurée à jeun, puis toutes les trentes minutes pendant un temps donné classique de deux heures. En fait, nous verrons plus loin l'intérêt fondamental qu'il y a à prolonger l'épreuve au-delà de cette limite.



Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

Chez le sujet normal, la glycémie ne s'élève pas au-dessus de 0,60 g à partir du taux initial, cette flèche d'hyperglycémie survenant au cours de la première heure après l'absorption du glucose. Elle est suivie du retour à une glycémie normale en un temps voisin de deux heures.

Les premiers auteurs avaient porté leur attention uniquement sur cette onde primaire d'hyperglycémie, imputable semble-t-il à l'inondation exogène et peut-être aussi à la glycogénolyse hépatique déclenchée par un réflexe adrénalino-sécréteur.

Mais suivirent les travaux de Depisch et Hasenort qui soulignèrent l'intérêt d'une onde secondaire d'hypoglycémie - n'excédant pas 0,15 g à 0,20 g au-dessous du taux de base chez le sujet normal - apparaissant à la suite de la phase hyperglycémique et dont on pouvait attendre des renseignements non négligeables sur la riposte insulino-sécrétoire du pancréas à la sollicitation hyperglycémique.

On admet en effet, quoique les résultats expérimentaux ne soient pas absolument concordants, que cette vague hypoglycémique secondaire est absente chez les animaux dépancréatés. Sa précocité, son amplitude, sa durée refléteraient directement la réaction insulinique à l'afflux glucosé. Bastenie et Conard ont d'ailleurs obtenu chez des sujets normaux l'enrichissement du plasma en insuline efficace circulant 60 minutes après l'ingestion de glucose.

Ainsi, si l'épreuve est suffisamment prolongée, on peut opposer deux types de courbes par lesquelles s'expriment les modes contraires de réponses fonctionnelles du pancréas (Mauriac et Saric) :

- 1 - Les courbes d'insuffisance insuliniennne, caractérisées par une onde d'hyperglycémie importante, ample, lente à revenir à la normale, sans phase hypoglycémique secondaire.

On reconnaît ici la courbe du diabétique, dont la glycémie, dépassant 2 g, n'est pas revenue à la normale à la deuxième heure.

Boulin classe dans les états paradiabétiques les cas où la glycémie dépasse 1,80 g mais n'excède pas 2 g.

- 2 - Les courbes dites d'hyperinsulinisme, du type diphasique, avec une flèche d'hyperglycémie normale ou plus accusée, et une onde d'hypoglycémie secondaire dessinant une large excavation.

Conn préjuge de l'étiologie de l'hypoglycémie en fonction du profil de cette courbe ; une courbe d'hypoglycémie seconde, discrète et précoce, témoignerait d'un hyperinsulinisme purement fonctionnel. Une courbe plus creusée, et surtout à développement plus tardif, serait en faveur de l'hyperinsulinisme des tumeurs insulaires.

Citons quelques variantes de l'hyperglycémie provoquée par voie orale :

- L'épreuve avec double charge de Staub-Traugott et d'Exton fait également appel à la sécrétion insulinique déclenchée par l'hyperglycémie et a pour effet d'exagérer la réaction de type diabétique ou hyperinsulinique. Elle consiste à faire ingérer une deuxième dose de glucose à la fin d'une première épreuve ; l'ascension glycémique est alors plus faible et peut manquer totalement, la sécrétion d'insuline provoquée par la première onde étant suffisante pour s'opposer à une nouvelle exagération de la glycémie (effet Staub). Cet effet Staub n'existe pas dans le diabète par insuffisance d'insulinosécrétion.
- Les épreuves mixtes, comme le test insuline-glucose de Himsworth fournissent surtout des indications applicables aux diabétiques. Il en est de même pour les épreuves utilisant la sensibilisation par les corticoïdes, tel le test cortisone-glucose de Conn qui, après ingestion de 100 mg de delta-cortisone, a pour but de déceler les états prédiabétiques.

Certes, l'épreuve d'hyperglycémie par voie orale n'est pas infaillible ; n'a-t-on pas enregistré des courbes de type diabétique chez des hyperinsuliniciens avérés ? (Justin-Besançon et Lamotte).

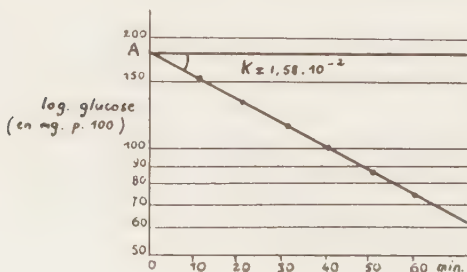
Cependant une épreuve suffisamment prolongée fournira une approche très valable de l'aptitude insulino-sécrétoire pancréatique.

B) L'EPREUVE D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR VOIE VEINEUSE

Cette épreuve n'est pas une simple variante de l'épreuve d'hyperglycémie par voie orale : elle explore un autre secteur de la glycorégulation. Elle tend en effet à étudier plus précisément l'utilisation du glucose par les tissus en évitant des erreurs dues à un défaut d'absorption intestinale ou à la rétention hépatique du glucose ingéré, puisqu'elle court-circuite ces étapes.

La solution glucosée doit être injectée le plus rapidement possible car c'est le devenir du glucose introduit massivement dans l'organisme qu'il importe d'étudier ici.

La glycémie est mesurée au temps 0, puis de 10 minutes en 10 minutes après le début de l'injection, pendant une heure.



Représentation semi-logarithmique, de la courbe d'hyperglycémie intraveineuse (d'après BASTENIE, CONARD et FRANKSON).

L'interprétation de cette courbe est restée longtemps difficile ; l'étude précise en a été faite par Bastenie et Conard. D'après ces auteurs le glucose, après son injection intraveineuse rapide, diffuse au cours des premières minutes dans le sang et les liquides extracellulaires, puis pénètre dans les cellules de la 10e à la 60e minute.

Dans une troisième phase, la glycémie décrit un certain nombre d'oscillations autour du taux initial, traduisant ainsi le déclenchement des phénomènes régulateurs secondaires.

Ainsi la partie moyenne de la courbe, de la 10e à la 60e minute, reflète la captation du glucose par les tissus, donc son assimilation. Durant cette période, la diminution de la glycémie suit une loi exponentielle simple ; si l'on étudie en fonction du temps les variations du logarithme de la teneur en glucose, les points expérimentaux se situent sensiblement sur une droite.

Cette droite étant construite, deux constantes retiennent l'attention : son ordonnée à l'origine A et son coefficient angulaire K.

L'ordonnée à l'origine permet de calculer le volume de diffusion du glucose libre. On trouve ici la notion de l'espace-glucose à équilibre rapide.

Le coefficient angulaire K mesure la vitesse de disparition du glucose injecté ; cette vitesse étant fonction uniquement de la captation tissulaire du glucose, K a été appelé "coefficient d'assimilation glucidique" (Conard, Frankson et Bastenie).

Ce coefficient semble donc avant tout traduire l'imprégnation insulinique de base, puisque l'organisme, surpris brutalement par l'inondation glucidique, n'a pas eu le temps de riposter par une insulinosecrétion. Comme l'on peut s'y attendre, il est nettement diminué dans le diabète et rend de précieux services dans le dépistage du prédiabète ; il est au contraire augmenté dans les hypoglycémies par tumeurs langerhansiennes, celles-ci entretenant une hypersecrétion permanente d'insuline.

Cette épreuve, témoignant de l'imprégnation insulinique de base, diffère donc essentiellement dans ses buts de l'épreuve per -orale qui explore principalement la réponse du pancréas à une surcharge glucidique.

II - LES EPREUVES D'HYPOLYCEMIE PROVOQUEE

Ces épreuves revêtent un intérêt tout particulier dans le diagnostic et l'exploration dynamique des hypoglycémies.

A) EPREUVE DE TOLERANCE A L'INSULINE

La voie d'introduction de l'insuline est généralement la voie intraveineuse, les doses injectées sont variables (12 unités, 6 unités, ou 0,1 unité par kg).

Une glycémie est faite au temps 0, puis toutes les 10 ou 15 minutes pendant une à deux heures.

Chez le sujet normal, la glycémie s'abaisse en moyenne de moins de 50 %, la chute glycémique maximum ayant lieu entre la quinzième et la trentième minute. Cette phase, dite d'assimilation, correspond au passage du glucose dans les espaces lacunaires et à sa pénétration dans les cellules. L'amplitude de la réaction reflète essentiellement l'insulinémie de base.

Le retour à la glycémie initiale se produit une heure environ après l'injection.

Cette seconde phase, dite de restauration, est tributaire de multiples facteurs ; rapidité de l'adaptation de la sécrétion pancréatique aux besoins du moment, qui doit donc s'exercer ici dans le sens d'une restriction ; contre-sécrétion d'adrénaline, puis contre-sécrétion de corticoïdes ; régulation réflexe par les centres d'encéphaliques.

La courbe postinsulinique témoigne donc avant tout de l'équilibre entre l'insuline et ses antagonistes.

Chez le diabétique, l'épreuve peut révéler une insulinoresistance.

Au cours des hypoglycémies par insuffisance corticosurrénale ou antehypophysaire, la sensibilité à l'insuline est très augmentée et peut entraîner des accidents hypoglycémiques sévères, même après injection de faibles doses d'insuline.

A l'inverse, dans les hypoglycémies par hyperinsulinisme, la sensibilité à l'insuline peut être paradoxalement diminuée : tout est comme si les réactions de l'organisme saturé d'insuline étaient émoussées en face d'une nouvelle agression de cette hormone.

B) EPREUVE DE TOLERANCE AU TOLBUTAMIDE

Cette épreuve est basée sur le mode d'action des hypoglycémifiants, qui, selon Loubatières, stimuleraient la production et la libération d'insuline par les cellules beta-pancréatiques.

La technique, réglée par Unger et Madison, consiste à injecter lentement par voie intraveineuse 1 g de tolbutamide en solution sodique. Des glycémies sont effectuées toutes les demi-heures pendant trois heures au minimum.

Chez le sujet normal, le taux le plus bas s'observe vers la trentième minute et ne dépasse pas 0,30 g par litre. Le retour à la glycémie de base survient vers la deuxième heure.

Au cours du diabète, la courbe descendante peut être plus atténuée et parfois même dessiner une ascension paradoxale. Une chute glycémique franche aurait l'intérêt de faire prévoir une réaction favorable à la thérapeutique et témoignerait de la subsistance d'une capacité fonctionnelle des flots de Langerhans.

Dans les hypoglycémies, Fajans a montré qu'une réponse hypoglycémique anormalement profonde et prolongée était en faveur d'une hypoglycémie par hyperplasie insulaire beta.

C) Nous ne ferons qu'évoquer ici L'EPREUVE DE TOLERANCE A LA LEUCINE que l'on peut rapprocher du test précédent. La leucine aurait pour effet de potentialiser les effets périphériques de l'insuline. Elle serait capable de déclencher des crises d'hypoglycémie chez les sujets porteurs de tumeurs langerhansiennes.

III - EPREUVE DE TOLERANCE AU REGIME HYPOGLYCEMIQUE

Cette épreuve revêt un intérêt tout particulier dans le diagnostic différentiel entre hypoglycémies fonctionnelles et hypoglycémies d'origine tumorales.

Wilder propose un jeûne de 36 heures.

Conn institue un régime pauvre en glucides (50 g par jour) pendant trois jours, avec glycémie tous les matins à jeun ; si alors la glycémie n'a pas atteint des valeurs franchement basses, ce régime hypoglucidique est suivi de 24 heures de jeûne.

Si les hypoglycémies fonctionnelles sont améliorées par ce régime, on obtient au contraire des glycémies inférieures à 0,50 g/litre au cours des hypoglycémies tumorales, dans la presque totalité des cas.

LES HYPOGLYCEMIES

Ayant rappelé les bases physiologiques de la glycorégulation et étant ainsi en mesure d'en entrevoir les troubles pouvant conduire à une hypoglycémie, nous allons, afin de situer le problème des hypoglycémies en Aéronautique, rappeler les retentissements cliniques que peut entraîner une hypoglycémie et en envisager les grands groupes étiologiques.

Et tout d'abord, qu'entend-on pas "hypoglycémie" ?

On appelle hypoglycémie l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques accompagnant la chute de la glycémie au-dessous de 0,70 g/l (limite inférieure d'une glycémie normale, dosée selon la méthode de Somogyi-Nelson).

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'HYPOGLYCEMIE

Polymorphisme, absence de spécificité, inconstance de survenue pour un taux donné de la glycémie, réversibilité par simple ingestion de glucose, telles sont les caractéristiques essentielles de la symptomatologie clinique des hypoglycémies, quelle qu'en soit l'étiologie.

Il est difficile de schématiser les signes de l'hypoglycémie en tableaux cliniques ; nous individualiserons donc arbitrairement parmi ceux-ci un syndrome mineur et un syndrome majeur.

I - LE SYNDROME HYPOGLYCEMIQUE MINEUR ou incident hypoglycémique

Les symptômes d'ordre général sont très souvent retrouvés à l'interrogatoire.

Il s'agit d'une sensation de lassitude, de fatigue générale, d'une incapacité à fournir un travail physique ou intellectuel.

Des lipothymies, des tremblements accompagnés de frissons et de sueurs abondantes, des vertiges, des troubles vaso-moteurs avec alternance de pâleur et de congestion de la face apparaissent.

Le comportement devient parfois anormal et l'entourage est alors frappé par une lenteur soudaine de l'idéation et de la parole, par des troubles de l'attention, par une tristesse subite ou une colère injustifiée.

Ces perturbations discrètes du caractère peuvent s'associer à des manifestations d'ordre nerveux ou sensoriel : crampes et paresthésies des extrémités céphalées revêtant parfois l'aspect d'une crise migraineuse typique, troubles visuels à type d'altération passagère de l'accommodation, entraînant la gêne à la lecture, ou de diplopie transitoire, très évocatrice.

Les signes cardiovasculaires ne sont pas rares ; ils peuvent se limiter à des palpitations, une tachycardie, une sensation de gêne précordiale.

Des troubles du rythme ont été observés, pouvant aller jusqu'à une arythmie complète ; ailleurs sont apparues des crises d'angor, survenant spontanément et sans lésion coronarienne antérieure.

Les troubles de la tension artérielle sont des plus variables suivant les auteurs : elle peut être tantôt inchangées, tantôt augmentée (F. Benoist, M. Rathery et G. Héraud), tantôt abaissée (Sigwald).

On ne décrit généralement pas de troubles d'ordre respiratoire au cours des hypoglycémies ; les rares cas publiés l'ont été à la suite d'hypoglycémies provoquées par insulinothérapie.

Ces manifestations sont donc extrêmement polymorphes et il est souvent difficile de les rattacher à leur cause. Leur association à des signes digestifs orientera plus clairement le diagnostic.

Les troubles digestifs sont en effet fréquents et se traduisent le plus souvent par une sensation de faim. Quelquefois légère, elle est dans la plupart des cas intense, pénible, accompagnée de baillements. Elle est à type de crampes, véritable "faim de loup". La douleur sera parfois telle qu'elle rappellera la crise de l'ulcère gastro-duodéal.

On a également noté au cours de l'accès hypoglycémique des dégouts alimentaires, des nausées, des vomissements, voire des hémémèses.

II - LE SYNDROME HYPOGLYCEMIQUE MAJEUR ou accident hypoglycémique

Le syndrome hypoglycémique majeur concerne essentiellement la sphère neuropsychique.

Les signes surviennent généralement brutalement et ne sont pas précédés de la série de malaises évocateurs que nous venons de décrire.

Une baisse de la glycémie peut altérer les fonctions cérébrales en réalisant des aspects psychiques d'intensité variable.

Les signes de dissolution de la conscience se manifestent parfois dans le sens d'un état dépressif avec prostration. Mais en fait l'excitation domine le plus souvent. Le sujet est alors logorrhéique, d'une familiarité excessive ou au contraire en proie à l'agressivité. Ses cris, ses manifestations violentes ont pu évoquer des états démentiels.

On a rapporté, en dehors de tout contexte confusionnel, des manifestations psychosensorielles sous forme d'hallucinations auditives, olfactives ou visuelles.

Les symptômes d'excitation corticale ne sont pas rares au cours de l'hypoglycémie et l'on connaît ces crises convulsives hypoglycémiques revêtant l'aspect classique du grand mal comitial, avec ou sans perte de connaissance.

Dans le cadre des syndromes neurologiques purs, on a décrit des syndromes déficitaires simulant les paralysies d'origine centrale, des contractures dont le trismus est la plus fréquente, des troubles du langage à type de dysarthrie plus que d'aphasie véritable.

Les manifestations neuropsychiques de l'hypoglycémie atteignent leur paroxysme dans le coma hypoglycémique dont le tableau clinique est bien connu et que nous ne rappellerons pas ici.

PHYSIOPATHOLOGIE DES SIGNES CLINIQUES DE L'HYPOGLYCEMIE

Malgré leur extrême polymorphisme, les manifestations cliniques de l'hypoglycémie peuvent être imputées à deux grands processus physiopathologiques :

- l'hyperadrénalinémie réactionnelle
- le retentissement de l'hypoglycémie sur les centres nerveux

I - L'HYPERADRENALINEMIE REACTIONNELLE

La chute brutale de la glycémie entraîne par réaction immédiate de la part du système hyperglycémiant antagoniste une importante libération d'adrénaline, qui est une hormone de première urgence lors d'une brusque hypoglycémie.

Cette hyperadrénalinémie est responsable de l'ensemble des signes mineurs qui ont été décrits : sueurs profuses, tremblements, céphalées, tachycardie...

II - LE RETENTISSEMENT DE L'HYPOGLYCEMIE SUR LES CENTRES NERVEUX

Mais la majorité des signes cliniques est attribuée au retentissement de l'hypoglycémie sur le système nerveux central. Les cellules nerveuses sont particulièrement sensibles à l'hypoglycémie.

Deux éléments interviennent en effet dans le métabolisme de la cellule cérébrale :

- une source d'énergie : le glucose, lui seul étant capable d'entretenir et de restaurer le tissu cérébral,
- une pression partielle d'oxygène suffisante pour assurer la dégradation de cet aliment unique de la cellule cérébrale.

Himwich, qui s'est particulièrement attaché à l'étude de la différence d'oxygénation entre le sang artériel de la carotide externe et le sang veineux de la jugulaire interne a montré qu'au cours de l'hypoglycémie, la consommation en oxygène s'abaisse de façon grossièrement parallèle à la chute de la glycémie, en supposant le débit cérébral constant.

En fait, l'hypoglycémie peut être compensée initialement par une augmentation du flux sanguin cérébral. Il existe par ailleurs 2 g. de glycogène dans le cerveau humain. Cette petite réserve d'hydrates de carbone est très stable; elle est utilisée lorsque la glycémie atteint des taux mettant en danger les fonctions cérébrales.

Les structures cérébrales consommant le plus d'oxygène seront les premières concernées par une baisse du glucose sanguin : cortex, noyau caudé, cervelet, thalamus.

La persistance et l'accentuation de l'hypoglycémie feront passer les lésions à l'étage bulbaire et enfin médullaire.

Notons ici que la chute de la glycémie agit directement au niveau bulbaire sur le noyau du vague, entraînant ainsi une sécrétion gastrique acide et des contractions péristaltiques responsables des signes digestifs.

En conclusion, retenons que le déficit en glucose sanguin a pour conséquence une diminution importante de la consommation en oxygène au niveau de la cellule nerveuse et que l'hypoglycémie se traduit par des troubles voisins de ceux de l'hypoxie. N'est-il pas évocateur que les signes électroencéphalographiques observés au cours d'une anoxie soient analogues à ceux de l'hypoglycémie ?

Ce fait est primordial dans cette étude consacrée au problème des hypoglycémies en Aéronautique, car on conçoit dès à présent le danger de la survenue d'une hypoglycémie chez le pilote, déjà exposé au risque de l'hypoxie.

ETIOLOGIE DES HYPOGLYCEMIES

Il est temps de rappeler maintenant la classification des hypoglycémies en fonction de leur étiologie, empruntée ici à Fajans, qui distingue parmi les HYPOGLYCEMIES SPONTANÉES le deuxième grand groupe étiologique comportant les HYPOGLYCEMIES PROVOQUÉES par insulinothérapie :

I - Les hypoglycémies organiques

- a. Tumeur pancréatique langerhansienne
- b. Tumeurs extrapancréatiques
- c. Affections hépatiques diffuses
- d. Insuffisance hypophysaire
- e. Insuffisance surrénalienne
- f. Atteinte du système nerveux central

II - Les hypoglycémies dues à un trouble enzymatique hépatique spécifique

III - Les hypoglycémies fonctionnelles

- a. Hyperinsulinisme fonctionnel
- b. Diabète avec hypoglycémie réactionnelle
- c. Hyperinsulinisme alimentaire
- d. Hypoglycémies de l'enfant
- e. Ethanol et malnutrition
- f. Exercices musculaires violents
- g. Etat de dénutrition sévère

LES HYPOGLYCEMIES FONCTIONNELLES

Nous ne nous attarderons pas sur les hypoglycémies organiques, car notre étude porte sur une population particulière de sujets sains chez qui une lésions organique peut être cause d'inaptitude définitive.

Par contre, nous allons décrire les grandes lignes de certains aspects des hypoglycémies fonctionnelles, classés par Fajans sous la rubrique d'hyperinsulinisme fonctionnel et que l'on peut rapprocher de l'hyperinsulinisme alimentaire.

Ces hypoglycémies ont en commun un certain nombre de caractères particulièrement évocateurs.

Contrairement aux hypoglycémies organiques, les signes cliniques ne se manifestent jamais à jeun, mais après les repas, avec un délai de 2 à 4 heures et surtout si ceux-ci ont été riches en glucides.

Ils sont favorisés par les facteurs retentissant sur le système neurovégétatif (émotions, surmenage).

Les troubles sont en général d'intensité modérée et transitoire, durant en général 15 à 20 minutes, et n'ont aucune tendance à l'aggravation.

De telles manifestations sont à rapprocher du syndrome tardif des gastrectomisés.

Biologiquement, on trouve une discordance entre la glycémie à jeun, qui est normale, et l'épreuve de tolérance au glucose qui est, pour Conn et Seltzer, particulièrement évocatrice. La courbe de la glycémie révèle en effet au bout d'une heure une flèche d'hyperglycémie normale ou peu élevée. Après deux à trois heures apparaît une chute hypoglycémique suivie d'une deuxième onde hyperglycémique (effet Somogyi). Des accidents propres au sujet peuvent d'ailleurs survenir au moment où la dépression hypoglycémique est la plus profonde. Cette épreuve est indispensable au diagnostic, car la chute de la glycémie ne peut généralement pas être objectivée au décours de l'accès hypoglycémique, tant elle est fugace.

Retenons le caractère essentiel des ces hypoglycémies fonctionnelles : elles surviennent chez des sujets ayant l'habitude de consommer du sucre de façon importante. En effet, l'interrogatoire révèle que leur menu habituel comporte un petit déjeuner classique, "à la française" :

- une tasse de thé (ou café) avec du lait et au moins 2 morceaux de sucre,
- 2 ou 3 biscottes ou 50 à 80 g de pain
- 50 à 80 g de confiture

Ainsi ce repas apporte 50 à 80 g de glucides très facilement assimilables "réalisant l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, avec bien entendu les mêmes résultats" (M. Perrault).

On comprend alors le mécanisme de ces hypoglycémies réactionnelles : au "coup de boutoir glucidique" va succéder une riposte insulinique, également excessive. La conséquence immédiate en est certes un accident hypoglycémique transitoire mais on peut également formuler l'hypothèse selon laquelle les mécanismes de la réponse contre-hyperglycémique risquent à la longue de se fragiliser. La sollicitation itérative des systèmes glycorégulateurs pourrait ainsi entraîner un épuisement de la capacité sécrétoire des cellules insulaires et être à l'origine de l'installation d'un diabète. M. Derot rapporte à ce propos plusieurs cas d'hypoglycémies spontanées où des tests de surcharge glucidique ont pu révéler un état prédiabétique.

Lorsque ces hypoglycémies réactionnelles ont été diagnostiquées, le traitement en est relativement simple. Les mesures thérapeutiques sont avant tout d'ordre diététique. Il s'agira de réduire l'apport glucidique au profit de la ration protidique et lipidique. Il sera nécessaire de veiller à ce que la ration glucidique soit répartie dans le temps et soit lentement assimilable. Il faudra préférer aux osides et aux diholosides des glucides complexes, "difficiles à débobiner", lents à digérer, comme l'amidon ou la cellulose, permettant une assimilation prolongée étalant la flèche d'hyperglycémie (Kendall). Enfin, il faudra éviter cette tendance à l'absorption de nouveaux glucides dont le sujet connaît en général les vertus salutaires lors d'un malaise et qui ont surtout le pouvoir d'entretenir un cercle vicieux.

L'idée que le sucre constitue un aliment nutritif par excellence, bien ancrée dans les esprits à l'aide d'une publicité abondante, devrait être abandonnée: "les glucides tendent à l'homme un piège permanent" (M. Perrault).

PROBLEMES DES HYPOGLYCEMIES EN AERONAUTIQUE

Nous avons envisagé le retentissement clinique que pouvait entraîner une hypoglycémie. Mais quelle part peut-elle avoir en Aéronautique ? Quelle est ici son existence réelle et dans quelles conditions peut-elle apparaître ?

Ce problème se trouve soulevé avec acuité à la suite d'accidents aériens où, toute autre hypothèse ayant été éliminée, on se trouve amené à la conclusion de "malaise en vol".

Or, peut-on concevoir la survenue d'un malaise en vol chez des sujets particulièrement sains, puisqu'on sait à quelle sélection rigoureuse et à quels contrôles médicaux incessants est soumis le Personnel Navigant.

Il a donc fallu étudier dans quelle mesure certains mécanismes physiopathologiques pouvaient intervenir chez le sujet sain. Parmi ceux-ci, l'hypoglycémie a été souvent évoquée. On est à juste titre tenté d'accepter une telle étiologie, car l'on connaît les retentissements d'un déficit en glucose sur la cellule nerveuse. Or un travail aérien efficace suppose l'intégrité totale du système nerveux central et la survenue d'une hypoglycémie chez le pilote peut avoir des conséquences particulièrement graves.

C'est pourquoi de nombreux auteurs se sont penchés sur ce problème et la littérature anglo-saxonne est particulièrement riche en publications consacrées aux hypoglycémies.

Ces observations s'avèrent peu probantes ; fallait-il dès lors nier définitivement l'existence de l'hypoglycémie en vol ? En fait, bien que négatives dans leurs conclusions, ces études suggéraient un certain nombre de faits qui, venant s'ajouter à plusieurs observations françaises présentées au Congrès de Dublin en 1964 et à des rapports d'accidents, devaient amener à entreprendre une double expérimentation animale et humaine que nous allons rapporter ici.

LES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE MEDICO-AERONAUTIQUE ANGLO-SAXONNE SUR LE PROBLEME DES HYPOGLYCEMIES

I - ETUDES SUR L'INCIDENCE DE L'HYPOGLYCEMIE SUR LE VOL

- Les travaux de Robbins, Clyde et Kratochvil

A la suite d'une série de rapports faisant entrevoir la possibilité d'hypoglycémie spontanée survenant au cours du vol et constatant qu'il existait peu de données sur la fréquence réelle de tels incidents malgré le nombre de fois où ils étaient envisagés, Robbins, Clyde et Kratochvil entreprirent une étude en ce sens en 1959.

Leurs investigations portèrent sur 144 membres d'équipage de réacteurs (T. 33, F. 100, B. 52).

Ils dosèrent la glycémie des pilotes avant et après le vol et précisèrent par un interrogatoire la nature de leur dernier repas ainsi que leurs habitudes alimentaires.

Résultats :

Type d'atton	Durée du vol	Type de P.N.	Nbre.	Glycémie mg. %	
				Avant	Après
T. 33	4 H.	Elève	23	124 $\pm$ 6	- 6
F. 100	1 H.	"	45	105 $\pm$ 3	- 6
F. 100	1 H.	Moniteur	22	97 $\pm$ 4	0
B. 52	8 H.	Equipage	54	94 $\pm$ 2	+ 3

Si l'on considère la moyenne des résultats, on ne constate aucune tendance significative à l'hypoglycémie (la différence des valeurs des glycémies apparaissant chez les équipages de T. 33 et ceux de F. 100 et de B. 52 tient à la différence des méthodes de dosage employées qui furent respectivement celle de Folin-Wu pour le premier groupe et celle de Somogyi-Nelson pour le second groupe).

Par contre, si l'on reprend les résultats individuellement, on peut retenir un certain nombre de faits :

- Un élève pilote sur T. 33 a présenté une chute de la glycémie de 49 mg. %, sans cependant aucun retentissement clinique.

- Dans le groupe F. 100, trois moniteurs et deux élèves effectuèrent le vol sans avoir déjeuné. Il ne s'ensuivit aucune variation significative de la glycémie.

D'autres données furent recueillies concernant le rôle du facteur alimentaire :

- Parmi 22 sujets ayant pris un déjeuner riche en glucides, 4 présentèrent une chute glycémique supérieure à 30 mg. %. Dans ce groupe, la diminution moyenne fut de 9 mg. %. Celle-ci survenait toujours avant 10 H. du matin.

- Dans un deuxième groupe de 40 sujets ayant pris un déjeuner riche en protéines, 7 sujets présentèrent également une chute de la glycémie (30 à 54 mg.). La diminution moyenne est de 4 mg. %.

Un test de tolérance au glucose fut pratiqué chez 112 pilotes après la mission. Des modifications apparurent dans le sens d'un aplatissement de la flèche d'hyperglycémie. Répétée un jour de repos, cette épreuve ne révélait plus aucune anomalie.

De cette étude, les auteurs retiennent essentiellement que même lorsque surviennent des chutes de la glycémie excédant 60 mg. %, celles-ci ne sont accompagnées d'aucune manifestation hypoglycémique.

Le fait que 15 sujets aient présenté une glycémie inférieure à 80 mg. % sans signes d'hypoglycémie renforcent leur idée qu'une baisse isolée du niveau glycémique, à moins d'être très importante, n'a que peu de valeur.

- Les travaux de Taylor

Une étude à peu près analogue fut entreprise par Taylor en 1960.

Mais, orientée par l'expérimentation précédente, celle-ci s'attachait plus particulièrement à établir une relation entre le régime alimentaire et les variations éventuelles de la glycémie.

En outre, la population choisie était cette fois très homogène. En effet, l'étude, effectuée sur deux bases du Texas, s'adressait à 193 sujets tous pilotes de T. 33, ayant à peu près le même âge et la même expérience de vol, totalisant sensiblement le même nombre d'heures de vol, bénéficiant du même entraînement.

Un questionnaire était remis à chacun où devait être précisé le régime alimentaire des 24 dernières heures.

Sur les 193 sujets examinés, là encore on ne relevait aucune hypoglycémie significative.

Mais l'examen des réponses individuelles apparaissait plus instructif.

On notait en effet 15 cas de variations glycémiques supérieures à 60 mg. % :

- 2 cas dans le sens d'une augmentation,
- 13 cas dans le sens d'une diminution, celle-ci survenant plus volontiers dans la première moitié de la matinée.

Parmi ces sujets, 7 au moins d'entre eux avaient pris un petit déjeuner très riche en sucre.

Taylor conclut en soulignant la relation entre un fléchissement de la glycémie et un petit déjeuner hyperglucidique.

Cependant, il n'attribue qu'une influence mineure à cette hypoglycémie relative sur le déterminisme des accidents aériens, puisqu'aucune difficulté ne fut rencontrée en vol !

- Les travaux de Sidney Brody

Là encore, les conclusions de l'auteur sont peu éloquentes.

D'une série d'observations portant sur 542 P.N., il ne ressort rien de positif puisque aucun syndrome hypoglycémique n'a jamais été constaté. Bien plus, Brody va jusqu'à affirmer que l'absence de prise d'un petit déjeuner n'est pas un facteur nocif en ce qui concerne la sécurité des vols, car environ un tiers des sujets examinés avait l'habitude de manger peu ou pas du tout avant leur premier vol. Cette conclusion semble un peu hâtive.

II - NOTION D'UN SEUIL DE SENSIBILITE INDIVIDUELLE A L'HYPOGLYCEMIE

En 1962, Pfommer tente de revoir le problème des hypoglycémies sous un nouveau jour, car le concept d'hypoglycémie s'appuie sur des notions datant bien souvent d'un quart de siècle.

Il entreprit une étude bibliographique extrêmement complexe et s'interrogea notamment sur le seuil de la glycémie à partir duquel apparaissent les signes cliniques.

Les opinions sont sur ce sujet très divergentes.

Ainsi Harris pense que les syndromes caractéristiques peuvent survenir pour un niveau de la glycémie abaissée aux environs de 70 mg.%. Pour Portis, ce seuil se situe à 30 ou 40 mg. % et Porter et Frantz vont jusqu'à remarquer qu'un individu peut très bien présenter une glycémie à 20 mg. % sans signe d'hypoglycémie.

Cette incohérence apparente apporte en fait un premier argument décisif dans cette polémique des hypoglycémies : le niveau de la glycémie à partir duquel apparaissent les signes cliniques est variable suivant les individus et chez un même individu selon les moments.

Le fait qu'aucun incident - en dépit de fléchissements parfois non négligeables de la glycémie - n'ait été rapporté au cours des enquêtes menées jusqu'alors n'élimine en rien la possibilité de leur survenue ultérieure, même chez des sujets semblant jusqu'alors à l'abri de telles menaces.

III - EFFETS SYNERGIQUES DE L'HYPOGLYCEMIE et D'AUTRES FACTEURS NOCIFS

De nombreuses circonstances inhérentes au vol sont susceptibles de modifier la glycémie.

Des recherches expérimentales ont montré que le froid, l'anoxie, les émotions mettent simultanément en jeu le système sympathique adrénalinosecréteur et le système vagal insulinosecréteur ; l'action sur le premier étant prédominante, ces facteurs tendent à élever la glycémie (mais que se passe-t-il si le sujet a une prédisposition à l'hyperinsulinisme, de nature vagotonique en particulier ?) .

A l'inverse, l'exposition à la chaleur, qui excite de même les deux systèmes, mais ici avec une action préférentielle sur le système vagal, entraîne une hypoglycémie.

Rappelons ici d'autres facteurs susceptibles d'engendrer une hypoglycémie :

- Le travail musculaire

Un travail musculaire, même léger, s'il est prolongé, peut être responsable d'une chute de la glycémie. Celle-ci cependant reste toujours légère ainsi que l'ont bien montré les travaux expérimentaux que nous avons cités.

- La fatigue

Evrard, dans une étude sur la fatigue du pilote de chasse, considère qu'elle évolue en trois phases : une période d'alarme, avec hypotension, tachycardie, hypoglycémie, suivie d'une période de résistance où la glycémie s'élève. Enfin s'installe la période d'épuisement où la glycémie s'abaisse de nouveau.

- Citons pour mémoire les hypoglycémies alcooliques.

Bien que n'ayant pas sa place ici, l'hypoglycémie post-alcoolique en état de jeûne peut être reconnue comme étant la cause de certains accidents de l'aviation privée.

Certes, chacun de ces facteurs pris isolément n'a qu'une incidence bien souvent minime sur le niveau de la glycémie.

C'est à Brent que revient le mérite d'avoir montré l'effet de sommation de certains de ces facteurs et d'une hypoglycémie.

Il soumit 18 pilotes à un stress complexe combinant les effets d'une accélération positive (3, 4 G. pendant 5 secondes sur centrigeuse), de modification de la glycémie après ingestion de glucose et d'une hyperventilation volontaire. Alors que l'application isolée de chaque stimulus demeure sans effet, leur association entraîne des manifestations telles qu'il peut en résulter une incapacité pratiquement totale.

L'expérimentation de Brent revêt un intérêt considérable, car elle démontre qu'il y a indubitablement sommation des facteurs d'agression en Aéronautique et qu'un trouble latent peut brusquement se démasquer du fait de son association à de nombreux stress.

Cette notion de synergie de l'hypoglycémie et de facteurs propres au vol apporte un deuxième argument de valeur défavorable à la cause des hypoglycémies, argument que nous avons entrevu lorsque nous avons considéré les points communs que présentent l'hypoglycémie et l'anoxie.

Le problème des hypoglycémies fut abordé au 38e Congrès de l'Aérospace Medical Association à Washington. Une étude fut présentée sur les effets du vol chez des sujets à jeun. L'expérimentation, qui fut réalisée sur un temps de vol de 2 à 3 heures sur des appareils de haute performance, chez des sujets en état de jeûne depuis 12 heures, ne révèle aucune tendance à l'hypoglycémie. Ce rapport fait état par contre de la possibilité d'hypoglycémie survenant 2 à 6 heures après un repas riche en hydrates de carbone, impliquant la nécessité de pratiquer un test de tolérance au glucose d'une durée de 6 heures chez les pilotes suspects d'hypoglycémie.

Enfin, sont analysés dans cette étude les facteurs pouvant entraîner une chute de la glycémie : l'alcool, les sons à haute fréquence, et à un moindre degré, la chaleur, y sont mis en cause.

HYPOGLYCEMIES DANS L'ARMEE DE L'AIR FRANCAISE

I - RAPPORTS D'ACCIDENTS ou d'INCIDENTS AERIENS

En 1962, en Forêt Noire, un pilote de F. 100 en position d'équipier effectue une percée sur le terrain de Bremgarten. Mais à 3.500 pieds, débouchant en ciel clair, le leader constate l'absence de son équipier. Plusieurs témoins aperçoivent l'avion de ce dernier en piqué ;

il percute quelques instants plus tard. L'étude des antécédents du pilote révèle qu'il avait présenté auparavant un malaise hypoglycémique. Certes il est difficile d'établir si un nouveau malaise de ce type a été responsable de l'accident mais une telle éventualité ne peut être éliminée.

De nombreux exemples du même ordre pourraient être rapportés à l'infini ; celui-ci est particulièrement démonstratif. Dans la situation présente, deux points sont à retenir :

- cet accident entre dans la catégorie des accidents d'origine indéterminée.

- or, on a la notion d'antécédent de malaise hypoglycémique chez le pilote.

Le problème des hypoglycémie en tant que cause d'accidents aériens est soulevé ici avec acuité. Cet accident démontre que dans le cadre de la sécurité en vol tout doit être mis en oeuvre pour déceler l'éventualité de malaise hypoglycémique et surtout d'en préciser les modalités d'apparition.

Citons un autre exemple, particulièrement suggestif, choisi parmi une série de rapports d'incidents médicaux survenus en vol. En juin 1964, un T. 33 décolle de Nancy-Ochey avec un moniteur et un élève pour une mission de navigation V.S.V. Un quart d'heure plus tard, alors que l'avion est en palier à 21.500 pieds, l'élève exécute des manoeuvres incohérentes et ses erreurs vont en s'aggravant. Il s'est mis de lui-même sur O_2 100 %, sans résultat. Le moniteur, devant le comportement de l'élève, interrompt la mission.

On relève, au cours de l'enquête qui suivit, deux éléments intéressants :

- l'élève est passé très rapidement sur O_2 100 % et a effectué volontairement d'amples mouvements respiratoires. Il y a donc eu hyperventilation.

- une épreuve d'hyperglycémie provoquée a été effectuée : elle a révélé une hypoglycémie précoce et accentuée. De plus, l'élève était fatigué, colitique, ce qui favorisait l'apparition d'hypoglycémie fonctionnelle.

On retrouve ici la notion de sommation de plusieurs facteurs, l'hyperventilation ayant conjugué ses effets à ceux de l'hyperglycémie et ayant vraisemblablement déclenché le malaise.

Ce malaise en vol aurait pu occasionner un accident mortel que l'on aurait classé parmi les accidents d'origine indéterminée.

II - TROIS OBSERVATIONS D'HYPOGLYCEMIE

Trois observations particulièrement évocatrices ont été rapportées au Congrès de Médecine Aéronautique de Dublin, en 1964.

Observation n° 1

Pilote de transport. 41 ans.

Asthénie physique et intellectuelle, quasi permanente, étiquetée tout d'abord psychasthénie, s'exagérant de façon dramatique en fin de matinée.

Les troubles disparaissent après ingestion de sucre que le sujet porte toujours sur lui.

- Glycémie à jeun : 1,05 g/l
- Glycémie au cours d'un malaise survenue à 11 H. 00 : 0,72 g/l
- Epreuve d'hyperglycémie provoquée : hypoglycémie réactionnelle marquée à la 90e minute.

En conclusion : malaise lié à une hypoglycémie fonctionnelle d'origine alimentaire, l'interrogatoire révélant la notion d'un petit déjeuner excessivement riche en sucre. A noter que ces troubles surviennent chez un sujet présentant une dystonie neuro-végétative.

Les troubles ont disparu depuis l'instauration d'un régime restrictif à l'égard des hydrates de carbone et l'aptitude a pu être maintenue.

Observation n° 2

Pilote de transport. 31 ans.

Malaise intense, survenant le matin vers 10 H. 00 , à type de faim douloureuse accompagnée d'une fatigue marquée. Les troubles sont d'autant plus intenses que le petit déjeuner, hyperglucidique, aura été plus copieux.

- Glycémie à jeun : 0,87 à 1,03 g/l
- Hyperglycémie provoquée : hypoglycémie réactionnelle importante, persistant à la troisième heure.
- Glycémie stable après épreuve de jeûne.

En conclusion : Hypoglycémie fonctionnelle par déséquilibre alimentaire.

La restriction des glucides au profit des lipides et des protides fait disparaître les malaises.

Observation n° 3

Pilote de chasse. 26 ans.

Hospitalisé après avoir présenté un malaise en vol, quelques minutes après le décollage, à 9.000 m d'altitude, en palier. Le malaise est fait d'apathie avec incoordination dans l'exécution de certaines manoeuvres, comme le rapporte le leader. Les troubles sont rapidement régressifs et l'atterrissage peut s'effectuer sans incident.

- Glycémie à jeun : 0,85 à 0,98 g/l
- Hyperglycémie provoquée : absence de flèche hyperglycémique. Hypoglycémie marquée entre la 60e et la 90e minute.
- Hypersensibilité marquée à l'injection d'insuline.

L'insuffisance surrénalienne, longtemps suspectée, n'a pas été confirmée.

Ces observations sont riches d'enseignement, les deux premières en particulier.

Ainsi, la mise en évidence de certaines hypoglycémies fonctionnelles à l'aide des méthodes d'exploration de la glycorégulation ouvrait de nouvelles perspectives dans le domaine des hypoglycémies.

Ces hypoglycémies apparaissaient d'un type particulier : elles ne survenaient jamais à jeun, mais toujours en période digestive et, fait remarquable, à la suite d'un repas hyperglucidique.

Sans pour cela vouloir nier les inconvénients du vol à jeun, il semblait que les recherches devaient s'orienter dans une nouvelle direction et le problème se trouvait posé : une alimentation hyperglucidique peut-elle à la longue entraîner une correction exagérée de la réponse pancréatique et amener l'apparition d'un fléchissement de la glycémie.

C'est dans cette optique qu'une double expérimentation fut entreprise, animale puis humaine, afin de faire le point sur la question des hypoglycémies fonctionnelles d'origine alimentaire.

L'EXPERIMENTATION ANIMALE

L'expérimentation animale a porté sur 65 rats blancs.

Deux lots furent constitués : un lot soumis au régime expérimental et un lot témoin.

La composition du régime expérimental était la suivante :

Saccharose	45 %
Amidon	45 %
Lipides	5 %
Caséine	4 %
Sels et vitamines	1 %

Le taux de 4 % de protéines a été retenu afin de maintenir un bilan azoté positif, ce qui fut contrôlé en cours d'expérimentation.

Les rats furent soumis pendant un mois à ce régime avant que les investigations biologiques soient entreprises.

Chez chaque rat, trois épreuves d'exploration furent pratiquées :

1) Une épreuve d'hyperglycémie provoquée

Le rat est laissé 18 heures au jeûne. Une glycémie est pratiquée à jeun, puis un gavage de 2 ml. de sérum glucosé à 40 % est effectué à l'aide d'une sonde. Un prélèvement sanguin est effectué à la 10e, 15e, 20e, 45e et 60e minute.

2) Un test à l'insuline

Le rat à jeun depuis 18 heures reçoit, par voie intrapéritonéale, une dose d'insuline ordinaire proportionnelle à son poids ($0,2\mu$ /100g)

Les prélèvements sont effectués à la 10e, 20e, 30e, 40e minute.

3) Un test au tolbutamide

Le rat à jeun depuis 18 heures reçoit une dose de tolbutamide de 2 mg/100 g., par voie intrapéritonéale.

Les prélèvements sont effectués à la 5e, 10e, 15e, 20e, 40e minute.

La méthode de dosage du glucose choisie fut celle de Somogyi-Nelson, l'une des plus spécifiques parmi les techniques de dosage du glucose.

L'exploration fonctionnelle fut complétée par un examen du pancréas endocrine après dix semaines de régime.

RESULTATS

1) Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie digestive.

Le groupe témoin et le groupe soumis au régime hyperglucidique présentent des glycémies à jeun pratiquement identiques (60 mg./100 ml) Mais après le gavage, une différence nette s'établit entre les deux lots: le lot soumis au régime est caractérisé par une flèche d'hyperglycémie dont l'amplitude dépasse largement celle du lot témoin.

Temps en minutes	Glycémie à jeun (en mg/100 ml)	20 min	60 min	90 min	120 min	150 min
Animaux témoins	60 mg	105 mg	127 mg	133 mg	133 mg	103 mg
Animaux soumis au régime expérimental	61 mg	163 mg	186 mg	164 mg	157 mg	135 mg

2) Test à l'insuline

Les variations moyennes sont exprimées en pourcentage du taux initial.

Temps en minutes	10 min.	20 min.	30 min.	40 min.
Animaux témoins	- 8,7 %	- 12,1 %	- 13,9 %	- 12,7 %
Animaux soumis au régime expérimental	- 5,8 %	- 18,8 %	- 25,8 %	- 19,5 %

On note la plus grande sensibilité à l'insuline exogène des rats soumis au régime hyperglucidique. A partir de la 20e minute, il s'établit une différence significative à moins de 2 % entre les deux lots.

3) Test au Tolbutamide

Résultats exprimés en pourcentage du taux initial.

Temps en min.	5 min	10 min	15 min	20 min	40 min
Animaux témoins	- 2,3 %	- 15,7 %	- 27,8 %	- 37,3 %	- 20,4 %
Animaux soumis au régime expérimental	+0,77 %	-5,07 %	- 8 %	- 5,7 %	- 2,1 %

Ces résultats montrent que les rats soumis au régime ont été peu sensibles à l'hypoglycémiant de synthèse, alors que la chute de la glycémie est nette chez les rats témoins. La différence est significative (moins de 1 %) à partir de la 15e minute.

Ces résultats semblent être cohérents et montrer que le pancréas endocrine des animaux soumis au régime expérimental a subi un forçage dont témoigne le test au tolbutamide.

La plus grande sensibilité à l'insuline peut répondre soit à une mise au repos du système hyperglycémiant de contre-régulation, soit à une diminution de l'insulinosecrétion.

Compte tenu du délai de un mois réservé au conditionnement alimentaire des animaux, on peut penser que les investigations ont porté sur la phase qui succède à l'hyperinsulinisme réactionnel et que les résultats obtenus témoignent déjà d'une altération de la sécrétion d'insuline, prélude à l'épuisement du pancréas endocrine.

Mais ces résultats ne concernent que l'animal. Le but de l'expérimentation était de préciser les effets de surcharges glucidiques itératives chez l'homme et plus précisément chez le pilote. Seule l'expérimentation humaine, réalisée dans un milieu aéronautique, pouvait apporter des éléments décisifs.

L'EXPERIMENTATION HUMAINE

L'expérimentation humaine a été réalisée sur une Base-Ecole, ce qui a permis d'interroger et d'examiner une population suffisamment nombreuse et homogène.

Bien qu'ils soient soumis à des règles diététiques communes,

on observe dans le comportement alimentaire des Elèves-Pilotes des variations importantes, notamment en ce qui concerne la consommation des sucres.

Aussi, dans une première phase, une enquête a été réalisée sous forme de questionnaire distribué aux élèves et portant sur les habitudes alimentaires au petit déjeuner.

121 questionnaires ont pu être exploités et trois groupes différents de sujets ont ainsi été individualisés :

- Un groupe de 7 sujets mangeant peu ou pas du tout
- Un groupe de 71 sujets ayant une ration moyenne comprenant au maximum 100 g. de glucides
- Un groupe de 43 sujets dont la ration de sucre dépasse nettement 100 grammes.

Le matériel d'étude nécessaire pour apprécier l'influence éventuelle des conduites alimentaires sur la régulation glycémique au cours de la matinée était ainsi réuni.

Pour des raisons techniques, les glycémies ne pouvaient être explorées que chez une cinquantaine de sujets.

Trois groupes ont été constitués :

- 1° - un groupe de 10 sujets considérés comme normo-glucidiques et pris au hasard pour des raisons statistiques parmi les 71 élèves consommant 80 à 100 grammes de glucides. Il a été admis qu'il s'agirait là du groupe de référence considéré comme normal. Ceci après avoir vérifié qu'aucun de ces individus n'avait d'antécédent de diabète ou d'obésité.
- 2° - un groupe de 7 sujets constitué par les élèves ne mangeant pas le matin
- 3° - un groupe de 35 sujets considérés comme hyperglucidiques et pris au hasard parmi les 43 élèves consommant plus de 100 grammes d'hydrates de carbone.

Le protocole suivi fut alors le suivant :

- Pour les élèves des groupes I et III, une glycémie était réalisée à jeun. Puis les élèves étaient invités à consommer leur petit déjeuner selon leurs habitudes exactes.

De nouveaux dosages étaient alors effectués une heure, deux heures et trois heures après la prise alimentaire.

- Chez les élèves du groupe II ne mangeant pas ou très peu, n'étaient effectuées que deux glycémies, l'une au début de la matinée, l'autre à la fin.

La méthode de dosage fut celle de Somogyi-Nelson, le sang prélevé à la pulpe digitale.

RESULTATS :

GROUPE I - Petit déjeuner Normo-Glucidique

SUJETS	GLYCEMIE en g/l			
	A jeun	1 h après repas	2 h après repas	3 h après repas
1	0,78	0,94	0,76	0,86
2	0,61	0,76	0,75	0,58
3	0,60	0,96	0,85	0,84
4	0,71	0,71	0,88	0,70
5	0,70	1,15	0,60	0,73
6	0,65	0,75	0,64	0,50
7	0,93	0,60	0,65	0,49
8	0,70	0,84	0,84	0,70
9	0,60	0,74	0,60	0,50
10	0,75	0,91	0,73	0,75
	Moyenne			
	0,70	0,83	0,73	0,66

Si pour chaque temps de prélèvement , on tient compte de la moyenne des résultats obtenus, on peut dresser une courbe de l'évolution de la glycémie au cours de la matinée. Une flèche d'hyperglycémie suit l'ingestion alimentaire et l'on se retrouve, à la troisième heure, très légèrement au-dessous de la glycémie de base.

En prenant chaque cas séparément, trois d'entre eux retiennent notre attention. Ce sont les numéros 6,7 et 9. On constate qu'à la troisième heure la glycémie est très inférieure au taux initial. Elle est au-dessous des valeurs considérées comme physiologiques, compte tenu de la méthode de dosage utilisée, avec laquelle la limite inférieure d'une glycémie normale est 0,60 g/l

GROUPE II - Sujets à jeun

SUJETS	GLYCEMIE en g/l	
	à jeun	fin de matinée
1	0,78	0,85
2	0,60	0,80
3	0,66	0,60
4	0,61	0,55
5	0,74	0,60
6	0,54	0,54
7	0,83	0,95
	Moyenne	
	0,68	0,70

Les résultats obtenus donnent, en moyenne des chiffres comparables pour le début et la fin de la matinée. En tout cas, la tendance n'est pas à un affaïssement de la glycémie par rapport au taux initial.

GROUPE III - Petit déjeuner hyperglucidique

La courbe d'évolution de la glycémie, construite à partir des moyennes, présente un profil comparable à celui obtenu dans le groupe I et globalement, on ne sort pas des limites physiologiques.

Mais en considérant chaque cas en particulier, plusieurs remarques méritent d'être faites :

- dans 4 cas (n° 7, 13, 16, 18) on n'observe aucune variation de la glycémie
- dans 4 cas (n° 5, 6, 20, 21) on observe une valeur finale très au-dessous du taux initial. On aboutit finalement à un fléchissement de la glycémie qui est, suivant les cas, de 42 %, 47 %, 42 %, 25 %.

SUJETS	GLYCEMIE EN g/l			
	à jeun	1 heure	2 heures	3 heures
1	1,07	1,50	1,21	0,94
2	0,86	1,18	1,18	1,00
3	0,70	1,07	1,03	0,78
4	0,76	1,04	0,80	0,72
5	1,04	1,04	0,99	0,60
6	1,14	0,99	0,90	0,60
7	0,85	0,86	0,86	0,86
8	0,96	1,15	0,91	1,04
9	0,70	0,85	0,85	0,80
10	0,67	1,04	0,86	0,85
11	0,68	0,84	0,78	0,76
12	0,63	0,80	0,64	0,63
13	0,70	0,70	0,70	0,70
14	0,60	0,73	0,93	0,90
15	0,60	0,80	0,60	0,60
16	0,70	0,70	0,70	0,70
17	0,67	0,87	0,67	0,57
18	0,84	0,84	0,84	0,84
19	0,77	0,91	1,00	0,70
20	0,95	0,70	0,55	0,55
21	0,70	0,70	0,55	0,55
22	0,66	0,70	0,77	0,77
23	0,67	0,67	0,72	0,84
24	0,77	1,00	0,87	1,06
25	0,81	1,17	0,77	0,70
26	0,70	0,77	0,77	0,94
27	0,83	0,92	0,85	0,73
28	0,89	0,89	0,81	0,81
29	0,85	0,93	0,77	0,66
30	0,75	0,97	0,95	0,90
31	0,77	0,85	0,92	0,89
32	0,73	0,73	0,95	0,81
33	0,97	1,07	0,73	0,84
34	0,84	1,07	0,73	0,84
35	0,80	0,84	0,92	0,94
	Moyenne			
	0,79	0,90	0,83	0,78

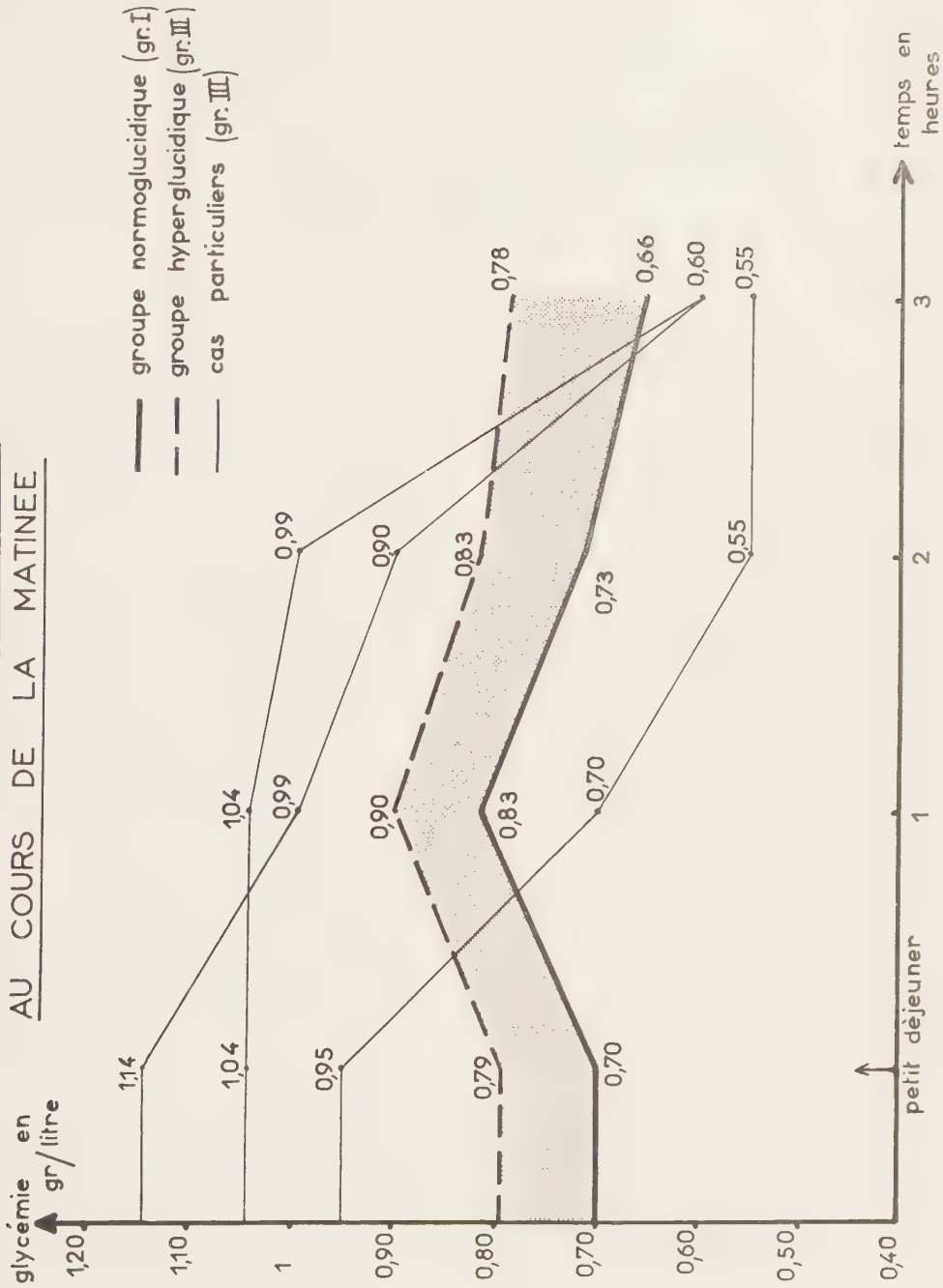
Nous nous garderons de faire dire à ces résultats plus qu'ils ne doivent. Comme le fait remarquer Lestradet, la notion de l'intervention de nombreux facteurs dans la régulation de la glycémie explique pourquoi chez les sujets normaux, on observe une forte dispersion autour d'une moyenne. Il faut donc être très prudent dans l'interprétation des courbes d'hyperglycémie provoquée, ou, comme ici des courbes obtenues après un repas sucré. Mais nous ne pensons pas sortir des limites que la prudence impose en faisant remarquer que, si, globalement, on n'observe pas de différence significative entre les groupes I et III, un certain nombre de courbes dans l'un et l'autre groupes retiennent l'attention.

Dans le groupe I considéré comme normo-glucidique, on observe dans trois cas sur dix une chute de glycémie en fin de matinée allant même dans l'un des cas jusqu'à 47 % du taux initial. Bien que ne s'accompagnant pas de signes cliniques d'hypoglycémie, ces valeurs ne semblent pas physiologiques.

Dans le groupe III (hyperglucidique), ce qui frappe, en dehors de quelques chiffres également inférieurs à la normale en fin de matinée, ce sont les courbes que nous avons signalées où aucune flèche d'hyperglycémie n'est observée dans l'heure qui suit l'ingestion alimentaire, comme si, très vite après le repas, une sécrétion accrue d'insuline avait épuré le sang en glucose. Dans ces cas l'hypothèse de travail serait alors confirmée.

Enfin, dans le groupe des élèves restés à jeun, aucun fléchissement de la glycémie en fin de matinée n'a été constaté et cela recoupe les observations faites antérieurement par de nombreux auteurs.

EVOLUTION DE LA GLYCEMIE AU COURS DE LA MATINEE



CONCLUSIONS

Pendant longtemps les hypoglycémies avaient été considérées comme l'une des causes les plus fréquentes de malaise en vol. De nombreuses expérimentations et enquêtes ont été menées ; nous avons cité celles de Robbins, Taylor, Brody. Mais faute de preuves biologiques lors de la survenue d'incidents ou d'accidents aériens, certains auteurs avaient rejeté les hypoglycémies comme cause possible de malaise en vol.

Mais certains faits encourageaient à poursuivre les recherches dans ce domaine. Il apparaissait qu'il existait un seuil de sensibilité individuelle à l'hypoglycémie et certains sujets seraient plus exposés aux accidents hypoglycémiques. D'autre part, Brent montrait la potentialisation d'une hypoglycémie par d'autres facteurs nocifs inhérents au vol (hypoxie, accélérations). Enfin, les nouvelles méthodes d'exploration dynamique de la glycorégulation permettaient d'isoler des hypoglycémies fonctionnelles, survenant paradoxalement en période digestive ; le rôle d'une consommation excessive en hydrates de carbone ne leur semblait pas être étranger.

Dès lors de nouvelles perspectives s'ouvraient dans ce problème des hypoglycémies en Aéronautique et la question se trouvait posée : chez des sujets indemnes de toute tare métabolique apparente, une surcharge glucidique quotidiennement répétée peut-elle entraîner, par la stimulation du pancréas qu'elle provoque, une exagération des phénomènes de la glycorégulation avec apparition d'une phase hypoglycémique ?

Partant de cette hypothèse, une double expérimentation fut entreprise : une expérimentation animale dont les résultats ont montré l'importance du facteur nutritionnel sur la glycorégulation. Mais pour juger de l'importance de ce facteur chez l'homme, et plus particulièrement chez le pilote, une expérimentation humaine devait avoir lieu ; réalisée dans un milieu aéronautique, elle permit d'apprécier l'influence de la consommation des hydrates de carbone sur l'évolution de la glycémie au cours de la matinée.

Le petit déjeuner des Elèves-Pilotes, souvent très riche en glucides, provoque au cours de la matinée une évolution de la glycémie qui ne semble pas obéir à une règle unique. Aucun rapport étroit ne semble pouvoir être établi entre une quantité de glucides ingérés et une valeur donnée de la glycémie. Un fait apparaît comme primordial : l'ingestion d'un repas riche en hydrates de carbone ne met pas à l'abri d'un abaissement important de la glycémie au-dessous des valeurs considérées comme physiologiques. Au contraire, chez certains sujets, peut-être prédisposés, on constate un fléchissement important du taux du sucre sanguin trois heures après l'ingestion alimentaire.

Ces faits, confirmés expérimentalement, autorisent à considérer l'hypoglycémie comme un facteur dont la responsabilité peut être mise en cause dans un accident aérien.

L'importance du facteur nutritionnel dans le mécanisme de production de ces hypoglycémies ayant été mise en évidence, il est donc possible d'en assurer une prévention simple et efficace en restreignant une consommation glucidique exagérée et en équilibrant soigneusement l'alimentation du pilote par un apport de protides et de lipides intervenant dans la néoglucogénèse hépatique. En outre, les prédispositions individuelles constituent, sans nul doute, un élément important à considérer, que l'exploration complète du métabolisme glucidique, lors des visites médicales d'admission ou de contrôle permettrait peut-être d'éliminer.

Vu, le Président de thèse
Professeur D. BARGETON

Vu le Doyen de la Faculté
Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- AZERAD E.
Problèmes diagnostiques des hypoglycémies spontanées de l'adulte.
Vie Med. Déc. 1966
- AUXIETRE
De l'hypoglycémie spontanée chez l'adulte.
- BABIN J.P. et G. ROUGIER
Etude chez l'homme des répercussions du travail musculaire sur la glycémie.
J. Physiol. - Paris - 1965
- BABINET J.P. - M. VENIARD et G. HERAUD
Variations de la glycémie au cours de l'effort musculaire intensif
Nutritio et Dieta - 1959
- BERNIER J.J. et J. PAUPE
La régulation de la glycémie et ses troubles.
Concours Médical 1962.
- BENOIST F., M. RATHERY et G. HERAUD
Conséquences cardiaques des états d'hypoglycémie.
Presse Méd. Juin 60.
- BOULANGER P., J. POLONOVSKI
Biochimie Médicale.
Ed. Masson
- BRODY Sidney
The importance of personal habits in operational flying.
Aerosp. Med. 1963.

CAHN Th.

La régulation des processus métaboliques dans l'organisme.
F.U.F.

DELBOS J.F.

Contribution à l'étude des manifestations dues au retentissement de l'hypoglycémie sur les centres nerveux.
Thèse Paris 1962.

DEROT M.

Les hypoglycémies
Presse Méd. 1962 - n° 13

DEROT M., M. RATHERY, C. KALLAL et A. DOUCET

Hypoglycémies paradiabétiques.
Le Diabète - oct. 1962

DEROT M. et A. DOUSSET

L'exploration fonctionnelle de la glycorégulation.
La Vie Méd. Mai 1963

ETIENNE M.

Physiologie de l'absorption intestinale des glucides et de leur élimination.
Rev. du Prat. 11 Mai 1965.

EVRARD

Commentaire Médical sur la fatigue du pilote de chasse.
Méd. Aéro. 1953

FAJANS S.S.

Progrès récents dans le diagnostic des hypoglycémies spontanées.
Méd. et Hygiène 29 Sept. 1965.

FABRE J. et M. PINGANNAUD

Etude sur les hypoglycémies en Aéronautique
Rapport CERMA Déc. 1965.

FABRE J. et M. PINGANNAUD

Problèmes pratiques posés par la régulation de la glycémie en Aéronautique.
Rapport CERMA - Août 1965.

FABRE J. et M. PINGANNAUD

Rôle des facteurs médicaux dans les accidents d'origine indéterminée.
Bull. Doc. 1965.

GELLHORN E.

Aerospace Medicine Bibliography 1954.

KENDALL F.E.

"Does the pattern of carbohydrate nutrition hold a clue to atherosclerosis ?"

Circulation Déc. 1967.

KANTER G.S.

Effet hypoglycémiant d'une température d'environnement élevé chez le chien.

American Journal of Physiology 1957.

KAYSER Ch.

Physiologie Tome I

Ed. Flammarion

LUBETZKI J. et D. FRIEDLER

Métabolisme glucidique.

Rev. du Prat. Déc. 1964.

LESTRADET H. et J. DESCHAMPS

Les glycogenoses

Rev. du Prat. mai 1965.

LESTRADET H.

L'hyperglycémie provoquée par voie buccale. Limites physiologiques et limites de confiance dans le diagnostic des états prédiabétiques.

Concours Méd. Janv. 1964.

LESTRADET H.

Les hypoglycémies

Concours Méd. Janv. 1959.

LESTRADET H.

Foie et régulation glycémique.

Gaz. Med. de France 1967.

LETARTE J. et A.E. RENOLD

Les mécanismes de l'hypoglycémie.

Vie Méd. Déc. 1966.

LARSON A.L. et H.E. EDERSTROM

Variations du sucre sanguin induites par le froid, l'adrénaline et la noradrénaline chez des chiens d'âges variés.

Aerosp. Med. 1962.

MARKS V. et F. CLIFFORD ROSE

Hypoglycaemia

Blackwell Scientific Publication - Oxford

MOUTAFFIAN J.J.

Elements cliniques du syndrome hypoglycémiant.
Vie Méd. Déc. 1966.

MOULINIER

Contribution à l'étude des répercussions du travail musculaire
sur la glycémie.
Thèse Bordeaux 1965.

MERKLEN F.P. et P. BERTHAUX

Exploration fonctionnelle du pancréas endocrine.
Rev. du Prat. Mai 1962.

MEYER Jerry F.

Blood glucose during flight in high performance aircraft.
38e Congrès de l'Aerospace Medical Association Washington
1967.

PERRAULT M.

Le régime de fond des hypoglycémies fonctionnelles de l'adulte.
Rev. du Prat. 1963.

PICARD J.

Mécanisme d'action de l'insuline.
Vie. Méd. Mai 1963.

PFROMMER J.R.

Aerospace Medecine and the problem of hypoglycemia.
Aerospace Med. 1962.

PLACIDI et FLANDROIS

Les malaises en vol.
Med. Aéro. 1955.

POOS E.E.

Mechanism of suddem weakness dizziness ans syncope.
Journal of Aviat. Med. 1954.

POLONOVSKI M., D. SANTENOISE, R. GRANDPIERRE et J. GUILHEM

Influence de l'hypoglycémie sur le seuil de l'hyperventilation
par inhalation de CO₂
Congrès National de l'Aviation Française 1945.

POWELL et coll.

Episodes of unconsciousness
Journal of Aviat. Med. 1957.

RAUTUREAU J.

Les hypoglycémies
Gaz. Med. de France. Déc. 1967 .

ROBIN R.

Les hypoglycémies pancréatiques de l'adulte.
Conc. Méd. Juin 1965.

ROBBINS, CLYDE et KRATOCHVIL

Etudes de l'hypoglycémie en vol.
Journal of Aviat. Med. 1959.

SENDRAIL M.

L'exploration du pancréas insulaire dans les états d'asthénie
chronique.
Conc. Méd. Oct. 1964.

SOMOGYI M.

Effet de l'hypoglycémie provoquée par l'insuline sur l'hyperglycémie
alimentaire.
Journal of Biological chemistry. 1951.

TABUSSE L., R. PANNIER et COURVES

Hypoglycémies et malaises chez l'aviateur.
Congrès de Médecine Aéronautique, Dublin 1964.
Revue du Corps de Santé des Armées. Oct. 1965.

TAYLOR Ellis R.

L'incidence de l'hypoglycémie en vol.
Aerosp. Méd. 1960.

VIOLETTE F.

Note sur l'hypoglycémie spontanée.
Rapport CERMA. Juin 1964.

WEILL J. et J.C. GOROUBEN

Hypoglycémie alcoolique.
Gaz. Méd. de France. Sept. 1964.

